

**PRIORITÄT  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**BEST AVAILABLE COPY**

50559 DE

REC'D 25 SEP 2000	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

EP 00/07440

**Aktenzeichen:** 199 36 780.9

**Anmeldetag:** 09. August 1999

**Anmelder/Inhaber:** BASF Aktiengesellschaft,  
Ludwigshafen/DE

**Bezeichnung:** Neue Antagonisten von Integrinre-  
zeptoren

**IPC:** C 07 D, A 61 P

4

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.

München, den 06. Juli 2000  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Hiebinger



## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I

5

B-G-L

I

wobei B, G und L folgende Bedeutung haben:

10

L ein Strukturelement der Formel  $I_L$ 

-U-T

 $I_L$ 

wobei

15

T eine Gruppe COOH oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest und

20

-U-  $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$ ,  $-CR_L^1=CR_L^2-$ , Ethinylen oder  $=CR_L^1-$  bedeuten, wobei

a 0 oder 1,

b 0, 1 oder 2

25

 $X_L$   $CR_L^3R_L^4$ ,  $NR_L^5$ , Sauerstoff oder Schwefel, $R_L^1$ ,  $R_L^2$ ,  $R_L^3$ ,  $R_L^4$ 

30

unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH,  $-NR_L^6R_L^7$ ,  $-CO-NH_2$ , einen Halogenrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyll-,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-,  $-CO-NH(C_1-C_6-Alkyl)$ ,  $-CO-N(C_1-C_6-Alkyl)_2$  oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Rest  $C_1$ - $C_2$ -Alkylen-T,  $C_2$ -Alkenylen-T oder  $C_2$ -Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste  $R_L^1$  und  $R_L^2$  oder  $R_L^3$  und  $R_L^4$  oder gegebenenfalls  $R_L^1$  und  $R_L^3$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

35

40



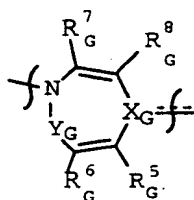
## 2

 $R_L^5, R_L^6, R_L^7$ 

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-,  $CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl-,  $SO_2-C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $CO-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen, gegebenenfalls substituierten  $CO-O$ -Alkylen-Aryl-,  $SO_2$ -Aryl-,  $CO$ -Aryl-,  $SO_2$ -Alkylen-Aryl- oder  $CO$ -Alkylen-Arylrest,

bedeuten,

G ein Strukturelement der Formel  $I_G$



wobei

der Einbau des Strukturelements G in beiden Orientierungen erfolgen kann und

$X_G$  Stickstoff oder  $CR_G^1$  für den Fall, daß Strukturelement G mit Strukturelement L oder B über  $X_G$  über eine Einfachbindung verbunden ist

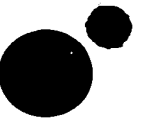
oder

Kohlenstoff für den Fall, daß Strukturelement G mit Strukturelement L über  $X_G$  über eine Doppelbindung verbunden ist,

$Y_G$   $CO$ ,  $CS$ ,  $C=NR_G^2$  oder  $CR_G^3R_G^4$ ,

wobei

$R_G^1$  Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest,



## 3

5  $R_G^2$  Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl- oder -O- $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, -O-Aryl, Arylalkyl- oder -O-Alkylen-Arylrest und

10  $R_G^3$ ,  $R_G^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl- oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyrest oder beide Reste  $R_G^3$  und  $R_G^4$  zusammen ein cyclisches Acetal -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-O- oder beide Reste  $R_G^3$  und  $R_G^4$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest,

bedeuten,

20  $R_G^5$ ,  $R_G^6$ ,  $R_G^7$ ,  $R_G^8$  unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Amino- oder Hydroxygruppe, einen Rest HN-CO- $R_G^9$ , einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder unabhängig

25 voneinander jeweils zwei Reste  $R_G^5$  und  $R_G^6$  oder  $R_G^7$  und  $R_G^8$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S

30 enthalten kann, und

35  $R_G^9$  einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest

bedeuten,

40 B ein Strukturelement, enthaltend mindestens ein Atom das unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-Akzeptor Wasserstoffbrücken ausbilden kann, wobei mindestens ein Wasserstoff-Akzeptor-Atom entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts einen Abstand von 4 bis 13 Atombindungen zu Strukturelement G

45 aufweist,



.

.

f<sub>2</sub>





4

sowie die physiologisch verträglichen Salze, Prodrugs und die enantiomerenreinen oder diastereomerenreinen und tautomeren Formen.

- 5 2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Strukturelement B ein Strukturelement der Formel I<sub>B</sub>



10 bedeutet, wobei A und E folgende Bedeutung haben:

A ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe:

15 ein 5- bis 7-gliedriger monocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Ring mit 0 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder alle Kohlenstoffe substituiert sein können,

20 mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

oder

25 ein 9- bis 14-gliedriges polycyclisches gesättigtes, ungesättigtes oder aromatisches System mit bis zu 6 Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder alle Kohlenstoffe substituiert sein können,

30 mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

35

oder

ein Rest

40



wobei

45



5

$Z_A^1$  Sauerstoff, Schwefel oder gegebenenfalls substituiertes Stickstoff und

$Z_A^2$  gegebenenfalls substituierten Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel

bedeuten,

und

E ein Spacer-Strukturelement, das Strukturelement A mit dem Strukturelement G kovalent verbindet, wobei die Anzahl der Atombindungen entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts E 4 bis 12 beträgt.

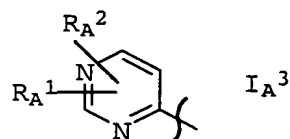
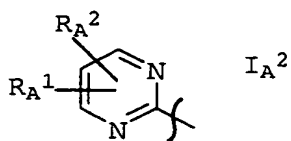
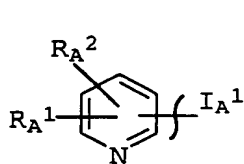


## 6

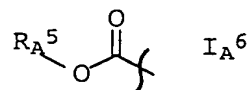
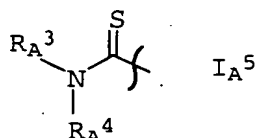
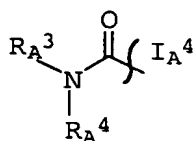
3. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet daß man als Strukturelement A ein Strukturelement, ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I<sub>A</sub><sup>1</sup> bis I<sub>A</sub><sup>18</sup> verwendet,

5

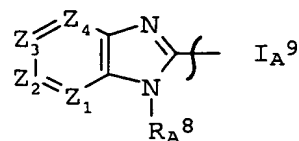
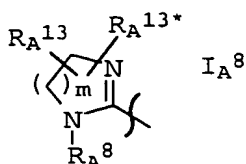
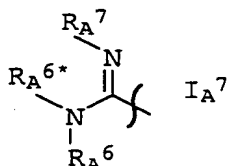
10



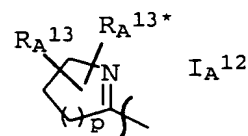
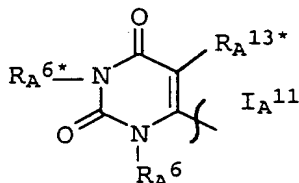
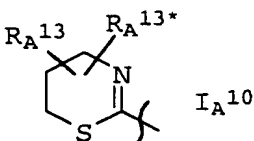
15



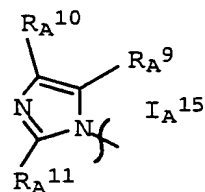
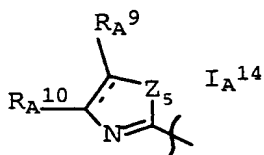
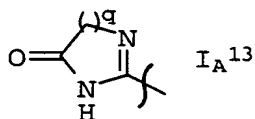
20



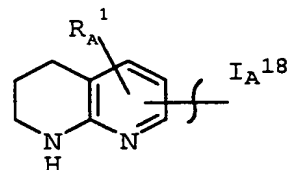
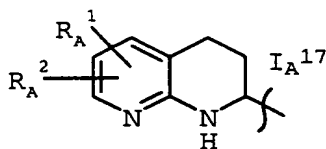
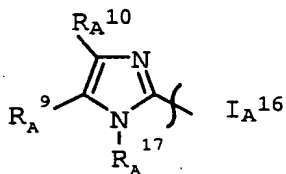
25



30



35



40

wobei

m, p, q

unabhängig voneinander 1, 2 oder 3,

45



$R_A^{13}$ ,  $R_A^{13*}$ 

5

unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- oder  $CO$ - $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, Hetarylalkyl- oder  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest oder einen Rest  $CO-O-R_A^{14}$ ,  $O-R_A^{14}$ ,  $S-R_A^{14}$ ,  $NR_A^{15}R_A^{16}$ ,  $CO-NR_A^{15}R_A^{16}$  oder  $SO_2NR_A^{15}R_A^{16}$  oder beide Reste  $R_A^{13}$  und  $R_A^{13*}$  zusammen einen anelierten, gegebenenfalls substituierten, 5- oder 6-gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus der bis zu drei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N, oder S enthalten kann,

10

 $R_A^{13}$ ,  $R_A^{13*}$ 

15

unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest oder einen Rest  $CO-O-R_A^{14}$ ,  $O-R_A^{14}$ ,  $S-R_A^{14}$ ,  $NR_A^{15}R_A^{16}$  oder  $CO-NR_A^{15}R_A^{16}$ ,

20

wobei

25

$R_A^{14}$  Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-, Alkylen- $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

30

 $R_A^{15}$ ,  $R_A^{16}$ ,

35

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $CO$ - $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $SO_2$ - $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $COO$ - $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-, Arylalkyl-,  $COO$ -Alkylen-Aryl-,  $SO_2$ -Alkylen-Aryl- oder Hetarylalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Aryl-,  $CO$ -Aryl-,  $SO_2$ -Aryl, Hetaryl oder  $CO$ -Hetarylrest bedeuten,

40

 $R_A^{13}$ ,  $R_A^{14}$ 

45

unabhängig voneinander Wasserstoff,  $-(CH_2)_n-(X_A)_j-R_A^{12}$ , oder beide Reste zusammen einen 3 bis 8 gliedrigen, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen N-Heterocyclus der zusätzlich zwei weitere, gleiche oder verschiedene Heteroatome O, N, oder S enthalten kann, wobei der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein





weiterer, gegebenenfalls substituierter, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann,

5 wobei

n 0, 1, 2 oder 3,

j 0 oder 1,

10

$X_A$   $-SO_2-$ ,  $-S-$ ,  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  
 $-CO-N(R_A^{12})-$ ,  $-N(R_A^{12})-CO-$ ,  $-N(R_A^{12})-SO_2-$  oder  $-SO_2-N(R_A^{12})-$  und

15

$R_A^{12}$  Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_1-C_4$ -Alkoxy,  $-O$ -Alkylen-Aryl- oder  $-O$ -Aryl-, einen primär oder gegebenenfalls sekundär oder tertiär substituierten Aminorest, einen gegebenenfalls mit  $C_1-C_4$ -Alkyl oder Aryl substituierten  $C_2-C_6$ -Alkynyl- oder  $C_2-C_6$ -Alkenylrest oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3-6 gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest, wobei zwei Reste zusammen einen anelierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann,

30

35

$R_A^5$  einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-, Arylalkyl-,  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl- oder  $C_1-C_6$ -Alkyl- $C_3-C_7$ -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Arylrest,

40

$R_A^6$ ,  $R_A^{6*}$

Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_4$ -Alkyl-,  $-CO-O-C_1-C_4$ -Alkyl-, Arylalkyl-,  $-CO-O$ -Alkylen-Aryl-,  $-CO-O$ -Allyl-,  $-CO-C_1-C_4$ -Alkyl-,  $-CO$ -Alkylen-Aryl-,  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl- oder  $-CO$ -Allylrest oder in Struktur-

45



## 9

5 element  $I_A^7$  beide Reste  $R_A^6$  und  $R_A^{6*}$  zusammen einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

10  $R_A^7$  Wasserstoff, -OH, -CN, -CONH<sub>2</sub>, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, oder einen gegebenenfalls substituierten Arylalkyl-, -O-Alkylen-Aryl-, -O-CO-Aryl-, -O-CO-Alkylen-Aryl- oder -O-CO-Allylrest, oder beide Reste  $R_A^6$  und  $R_A^7$  zusammen einen gegebenenfalls substituierten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

20  $R_A^8$  Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, CO-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Aryl, CO-O-Aryl, CO-Alkylen-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Alkylen-Aryl-, CO-O-Alkylen-Aryl- oder Alkylen-Arylrest,

25  $R_A^9$ ,  $R_A^{10}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder einen Rest CO-O- $R_A^{14}$ , O- $R_A^{14}$ , S- $R_A^{14}$ , NR<sub>A</sub><sup>15</sup> $R_A^{16}$  oder CO-NR<sub>A</sub><sup>15</sup> $R_A^{16}$ , oder beide Reste  $R_A^9$  und  $R_A^{10}$  zusammen in Strukturelement  $I_A^{14}$  einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,

40  $R_A^{11}$  Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder einen Rest CO-O- $R_A^{14}$ , O- $R_A^{14}$ , S- $R_A^{14}$ , NR<sub>A</sub><sup>15</sup> $R_A^{16}$  oder CO-NR<sub>A</sub><sup>15</sup> $R_A^{16}$ ,

45



## 10

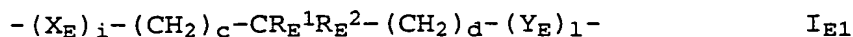
5  $R_A^{17}$  in Strukturelement  $I_A^{16}$  beide Reste  $R_A^9$  und  $R_A^{17}$  zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,

10  $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4$   
unabhängig voneinander Stickstoff, C-H, C-Halogen oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituieren C-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest,

$Z^5$   $NR_A^8$ , Sauerstoff oder Schwefel  
15 bedeuten.

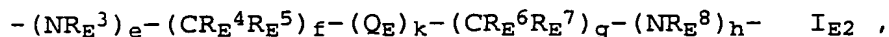
4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet daß man das Spacer-Strukturelement E aus zwei bis vier Teilstrukturelementen, ausgewählt aus der Gruppe  $E^1$  und  $E^2$  zusammensetzt, wobei die Reihenfolge der Verknüpfung der Teilstrukturelemente beliebig ist und  $E^1$  und  $E^2$  folgende Bedeutung haben:

25  $E^1$  ein Teilstrukturelement der Formel  $I_{E1}$



und

30  $E^2$  ein Teilstrukturelement der Formel  $I_{E2}$

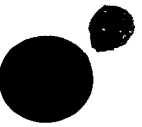


35 wobei

c, d, f, g  
unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,

40 e, h, i, k, l,  
unabhängig voneinander 0 oder 1,

$X_E, Q_E$   
unabhängig voneinander CO, CO- $NR_E^9$ , S, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> $NR_E^9$ , CS, CS- $NR_E^9$ , CS-O, CO-O, O-CO, O, Ethinyl,  $CR_E^{10}$ -O- $CR_E^{11}$ ,  $CR_E^{10}R_E^{11}$ , C(= $CR_E^{10}R_E^{11}$ ),  $CR_E^{10}=CR_E^{11}$ ,  $CR_E^{10}(OR_E^{12})$ - $CR_E^{11}$ ,  $CR_E^{10}$ - $CR_E^{11}(OR_E^{12})$  oder einen gegebenenfalls substituierten 4 bis 11-gliedrigen



## 11

mono- oder polycyclischen aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O, S, enthalten kann,

5

$Y_E$   $-\text{CO}-$ ,  $-\text{NR}_E^9-\text{CO}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{NR}_E^9-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CS}-$ ,  
 $-\text{NR}_E^9-\text{CS}-$ ,  $-\text{O}-\text{CS}-$  oder  $-\text{O}-\text{CO}-$

10

$R_E^1$ ,  $R_E^2$ ,  $R_E^4$ ,  $R_E^5$ ,  $R_E^6$ ,  $R_E^7$

unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkoxy-,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkenyl-,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkynyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest, einen Rest  $-(\text{CH}_2)_w-\text{R}_E^{13}$ , einen gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_3-\text{C}_7$ -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, Hetarylalkyl-, O-Aryl- oder O-Alkylen-Arylrest, oder unabhängig voneinander jeweils zwei Reste  $R_E^1$  und  $R_E^2$  oder  $R_E^4$  und  $R_E^5$  oder  $R_E^6$  und  $R_E^7$  zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus,

15

20

wobei

25

$w$  0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

30

$R_E^3$ ,  $R_E^8$ ,  $R_E^9$

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-,  $\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-,  $\text{CO}-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl- oder  $\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_3-\text{C}_7$ -Cycloalkyl-,  $\text{CO}-\text{O}-\text{Alkylen-Aryl-}$ ,  $\text{CO}-\text{Alkylen-Aryl-}$ ,  $\text{CO-Aryl-}$ ,  $\text{SO}_2-\text{Aryl-}$ ,  $\text{CO-Hetaryl-}$  oder  $\text{SO}_2-\text{Alkylen-Arylrest}$ ,

35

$R_E^{10}$ ,  $R_E^{11}$

unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl-,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkoxy-,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkenyl-,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -Alkynyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_3-\text{C}_7$ -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

40

45





## 12

5  $R_E^{12}$  Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

10  $R_E^{13}$  Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-, -Arylalkyl, -O-Alkylen-Aryl- oder -O-Arylrest, einen primär oder gegebenenfalls sekundär oder tertiär substituierten Aminorest, einen gegebenenfalls mit  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder Aryl substituierten  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl- oder  $C_2$ - $C_6$ -Alkenylrest, einen  $C_5$ - $C_{12}$ -Bicycloalkyl-,  $C_6$ - $C_{18}$ -Tricycloalkylrest, einen Rest  $CO-O-R_A^{14}$ , oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3- bis 6 gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder

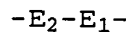
20 gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest, wobei zwei Reste zusammen einen anelierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder

25 gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann,

30

bedeuten.

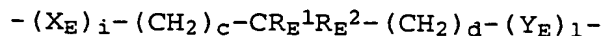
35 5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Spacer-Strukturelement E ein Strukturelement der Formel  $I_{E1E2}$  verwendet



$I_{E1E2}$

40 und  $E^1$  und  $E^2$  folgende Bedeutung haben:

$E^1$  ein Teilstrukturelement der Formel  $I_{E1}$



$I_{E1}$

45

und



11

11

15

sättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann,

bedeuten.

5

6. Verwendung des Strukturelements der Formel  $I_{GL}$

 $-G-L$  $I_{GL}$ 

10

zur Herstellung von Verbindungen, die an Integrinrezeptoren binden,

wobei G und L folgende Bedeutung haben:

15

L ein Strukturelement der Formel  $I_L$

 $-U-T$  $I_L$ 

wobei

20

T eine Gruppe COOH oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest und

25

-U-  $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$ ,  $-CR_L^1=CR_L^2-$ , Ethynylen oder  $=CR_L^1$  bedeuten, wobei

a 0 oder 1,

b 0, 1 oder 2

30

$X_L$   $CR_L^3R_L^4$ ,  $NR_L^5$ , Sauerstoff oder Schwefel,

$R_L^1$ ,  $R_L^2$ ,  $R_L^3$ ,  $R_L^4$

35

unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH,  $-NR_L^6R_L^7$ ,  $-CO-NH_2$ , einen Halogenrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_2-C_6$ -Alkenyl-,  $C_2-C_6$ -Alkynyl-,  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-,  $-CO-NH(C_1-C_6-Alkyl)$ ,  $-CO-N(C_1-C_6-Alkyl)_2$  oder  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Rest  $C_1-C_2$ -Alkylen-T,  $C_2$ -Alkenylen-T oder  $C_2$ -Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste  $R_L^1$  und  $R_L^2$  oder  $R_L^3$  und  $R_L^4$  oder gegebenenfalls  $R_L^1$  und  $R_L^3$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder

45



## 16

Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

$R_L^5$ ,  $R_L^6$ ,  $R_L^7$

5

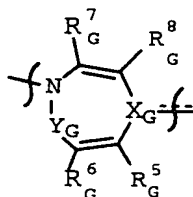
unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-  $CO-O-C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $SO_2-C_1$ - $C_6$ -Alkyl- oder  $CO-C_1$ - $C_6$ -Alkylrest oder einen, gegebenenfalls substituierten  $CO-O$ -Alkylen-Aryl-,  $SO_2$ -Aryl-,  $CO$ -Aryl-,  $SO_2$ -Alkylen-Aryl- oder  $CO$ -Alkylen-Arylrest,

10

bedeuten,

15

G ein Strukturelement der Formel  $I_G$



20

$I_G$

wobei

25

der Einbau des Strukturelements G in beiden Orientierungen erfolgen kann und

$X_G$  Stickstoff oder  $CR_G^1$  für den Fall, daß Strukturelement G mit Strukturelement L oder B über  $X_G$  über eine Einfachbindung verbunden ist

30

oder

Kohlenstoff für den Fall, daß Strukturelement G mit Strukturelement L über  $X_G$  über eine Doppelbindung verbunden ist,

35

$Y_G$   $CO$ ,  $CS$ ,  $C=NR_G^2$  oder  $CR_G^3R_G^4$ ,

40

wobei

$R_G^1$  Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyrest,

45



0

1



## 17

5  $R_G^2$  Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_1-C_4$ -Alkoxy-,  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl- oder -O- $C_3-C_7$ -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, -O-Aryl, Arylalkyl- oder -O-Alkylen-Arylrest und

10  $R_G^3, R_G^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_2-C_6$ -Alkenyl-,  $C_2-C_6$ -Alkynyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest oder beide Reste  $R_G^3$  und  $R_G^4$  zusammen ein cyclisches Acetal -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-O- oder beide Reste  $R_G^3$  und  $R_G^4$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten  $C_3-C_7$ -Cycloalkylrest,

bedeuten,

20  $R_G^5, R_G^6, R_G^7, R_G^8$  unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Amino- oder Hydroxygruppe, einen Rest HN-CO- $R_G^9$ , einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder unabhängig

25 voneinander jeweils zwei Reste  $R_G^5$  und  $R_G^6$  oder  $R_G^7$  und  $R_G^8$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S

30 enthalten kann, und

35  $R_G^9$  einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest

darstellen.

40 7. Arzneimittel enthaltend das Strukturelement der Formel I<sub>GL</sub>

-G-L

I<sub>GL</sub>

wobei G und L folgende Bedeutung haben:

45





## 18

L ein Strukturelement der Formel I<sub>L</sub>

-U-T

I<sub>L</sub>

5 wobei

T eine Gruppe COOH oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest und

10 -U-  $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$ ,  $-CR_L^1=CR_L^2-$ , Ethinylen oder  $=CR_L^1$  bedeuten, wobei

a 0 oder 1,

15 b 0, 1 oder 2,

X<sub>L</sub> CR<sub>L</sub><sup>3</sup>R<sub>L</sub><sup>4</sup>, NR<sub>L</sub><sup>5</sup>, Sauerstoff oder Schwefel,

R<sub>L</sub><sup>1</sup>, R<sub>L</sub><sup>2</sup>, R<sub>L</sub><sup>3</sup>, R<sub>L</sub><sup>4</sup>

20 unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH, -NR<sub>L</sub><sup>6</sup>R<sub>L</sub><sup>7</sup>, -CO-NH<sub>2</sub>, einen Halogenrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, -CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Rest C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkylen-T, C<sub>2</sub>-Alkenylen-T oder C<sub>2</sub>-Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R<sub>L</sub><sup>1</sup> und R<sub>L</sub><sup>2</sup> oder R<sub>L</sub><sup>3</sup> und R<sub>L</sub><sup>4</sup> oder gegebenenfalls R<sub>L</sub><sup>1</sup> und R<sub>L</sub><sup>3</sup> zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

35

R<sub>L</sub><sup>5</sup>, R<sub>L</sub><sup>6</sup>, R<sub>L</sub><sup>7</sup>

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen, gegebenenfalls substituierten CO-O-Alkylen-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Aryl-, CO-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Alkylen-Aryl- oder CO-Alkylen-Arylrest,

45

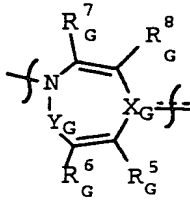
bedeuten,



19

G ein Strukturelement der Formel  $I_G$ 

5

 $I_G$ 

wobei

10

der Einbau des Strukturelements G in beiden Orientierungen erfolgen kann und

15

$X_G$  Stickstoff oder  $CR_G^1$  für den Fall, daß Strukturelement G mit Strukturelement L oder B über  $X_G$  über eine Einfachbindung verbunden ist

oder

20

Kohlenstoff für den Fall, daß Strukturelement G mit Strukturelement L über  $X_G$  über eine Doppelbindung verbunden ist,

$Y_G$  CO, CS,  $C=NR_G^2$  oder  $CR_G^3R_G^4$ ,

25

wobei

30

$R_G^1$  Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyrest,

35

$R_G^2$  Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl- oder -O- $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, -O-Aryl, Arylalkyl- oder -O-Alkylen-Arylrest und

40

$R_G^3$ ,  $R_G^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl- oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyrest oder beide Reste  $R_G^3$  und  $R_G^4$  zusammen ein cyclisches Acetal -O- $CH_2$ - $CH_2$ -O- oder -O- $CH_2$ -O- oder beide Reste  $R_G^3$  und  $R_G^4$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest,

45

bedeuten,



$R_G^5, R_G^6, R_G^7, R_G^8$

5 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Amino- oder Hydroxygruppe, einen Rest  $HN-CO-R_G^9$ , einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder unabhängig voneinander jeweils zwei Reste  $R_G^5$  und  $R_G^6$  oder  $R_G^7$  und  $R_G^8$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10 6-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, und

15  $R_G^9$  einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest

darstellen.

20

8. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen und parenteralen Anwendung, enthaltend neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5.

25

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten.

30

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 als Integrin-Rezeptorliganden.

35

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 nach Anspruch 10 als Liganden des  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors.

40

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 nach Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen Integrinen und ihren natürlichen Liganden überhöht ist.

45

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 nach Anspruch 12 zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen  $\alpha_v\beta_3$ -Integrin und seinen natürlichen Liganden überhöht ist.



41

42



## 21

14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5  
nach Anspruch 13 zur Behandlung von Atherosklerose, Restenose  
nach Gefäßverletzung, Angioplastie, akutes Nierenversagen,  
Angiogenese-assoziierte Mikroangiopathien, arterielle  
5 Thrombose, Schlaganfall, Angiogenese, Tumorwachstum und  
-metastase, Krebs, Osteoporose, Bluthochdruck, Psoriasis  
oder viralen, parasitären oder bakteriellen Erkrankungen,  
Entzündungen, Hyperparathyroismus, Paget'scher Erkrankung,  
10 maligne Hypercalcemie oder metastatische osteolytische  
Läsionen.

15

20

25

30

35

40

45





## 2

Integrin  $\alpha_v\beta_3$  ist u.a. exprimiert auf Endothelzellen, Blutplättchen, Monocyten/Makrophagen, Glattmuskelzellen, einigen B-Zellen, Fibroblasten, Osteoclasten und verschiedenen Tumorzellen, wie beispielsweise Melanome, Glioblastome, Lungen-, Brust-, Prostata- und Blasenkarzinome, Osteosarkome oder Neuroblastome.

Eine erhöhte Expression beobachtet man unter verschiedenen pathologischen Bedingungen, wie beispielsweise im prothrombotischen Zustand, bei Gefäßverletzung, Tumorwachstum oder -metastasierung oder Reperfusion und auf aktivierten Zellen, insbesondere auf Endothelzellen, Glattmuskelzellen oder Makrophagen.

Eine Beteiligung von Integrin  $\alpha_v\beta_3$  ist unter anderem bei folgenden Krankheitsbildern nachgewiesen:

15

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose, Restenose nach Gefäßverletzung, und Angioplastie (Neointimabildung, Glattmuskelzellmigration und Proliferation) (J. Vasc. Surg. 1994, 19, 125-134; Circulation 1994, 90, 2203-2206),

20

akutes Nierenversagen (Kidney Int. 1994, 46, 1050-1058; Proc. Natl. Acad. Sci. 1993, 90, 5700-5704; Kidney Int. 1995, 48, 1375-1385),

25 Angiogenese-assoziierte Mikroangiopathien wie beispielsweise diabetische Retinopathie oder rheumatische Arthritis (Ann. Rev. Physiol 1987, 49, 453-464; Int. Ophthalmol. 1987, 11, 41-50; Cell 1994, 79, 1157-1164; J. Biol. Chem. 1992, 267, 10931-10934),

30 arterielle Thrombose,

Schlaganfall (Phase II Studien mit ReoPro, Centocor Inc., 8th annual European Stroke Meeting),

35 Krebserkrankungen, wie beispielsweise bei der Tumormetastasierung oder beim Tumorwachstum (tumorinduzierte Angiogenese) (Cell 1991, 64, 327-336; Nature 1989, 339, 58-61; Science 1995, 270, 1500-1502),

40 Osteoporose (Knochenresorption nach Proliferation, Chemotaxis und Adhäsion von Osteoclasten an Knochenmatrix) (FASEB J. 1993, 7, 1475-1482; Exp. Cell Res. 1991, 195, 368-375, Cell 1991, 64, 327-336),

45

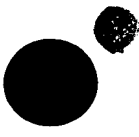


8)

A

2

2



## 3

Bluthochdruck, Psoriasis, Hyperparathyroismus, Paget'sche Erkrankung, maligne Hypercalcemie, metastatische osteolytische Läsionen, Entzündung, Herzinsuffizienz, CHF, sowie bei

- 5 anti-viraler, anti-parasitärer oder anti-bakterieller Therapie und Prophylaxe (Adhäsion und Internalisierung).

Aufgrund seiner Schlüsselrolle sind pharmazeutische Zubereitungen, die niedermolekulare Integrin  $\alpha_v\beta_3$  Antagonisten

- 10 enthalten, u.a. in den genannten Indikationen von hohem therapeutischen bzw. diagnostischen Nutzen.

Vorteilhafte  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptorantagonisten binden an den Integrin  $\alpha_v\beta_3$  Rezeptor mit einer erhöhten Affinität.

15

Besonders vorteilhafte  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptorantagonisten weisen gegenüber dem Integrin  $\alpha_v\beta_3$  zusätzlich eine erhöhte Selektivität auf und sind bezüglich des Integrins  $\alpha_{IIb}\beta_3$  mindestens um den Faktor 10 weniger wirksam, bevorzugt mindestens um den Faktor

20 100.

Für eine Vielzahl von Verbindungen, wie anti- $\alpha_v\beta_3$  monoklonale Antikörper, Peptide, die die RGD-Bindungssequenz enthalten, natürliche, RGD-enthaltenden Proteine (z.B. Disintegrine) und

- 25 niedermolekulare Verbindungen ist eine Integrin  $\alpha_v\beta_3$  antagonistische Wirkung gezeigt und ein positiver in vivo Effekt nachgewiesen worden (FEBS Letts 1991, 291, 50-54; J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271; J. Biol. Chem. 1994, 269, 20233-20238; J. Cell Biol 1993, 51, 206-218; J. Biol. Chem. 1987, 262, 30 17703-17711; Bioorg. Med. Chem. 1998, 6, 1185-1208).

Ferner sind  $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten mit einem tricyclischen Molekülgerüst bekannt.

- 35 WO 9915508-A1, WO 9830542-A1 und WO 9701540-A1 beschreiben Dibenzocycloheptan-Derivate, WO 9911626-A1 beschreibt Dibenzo-[1,4]oxazepin-Derivate und WO 9905107-A1 Benzocycloheptan-Derivate.

- 40 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Integrinrezeptorantagonisten mit vorteilhaften Eigenschaften zur Verfügung zu stellen.

Dementsprechend wurden Verbindungen der Formel I gefunden

45



11

12



4

wobei B, G und L folgende Bedeutung haben:

L ein Strukturelement der Formel  $I_L$

5

 $-U-T$  $I_L$ 

wobei

10

T eine Gruppe COOH oder einen zu COOH hydrolysisierbaren Rest und

$-U-$   $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$ ,  $-CR_L^1=CR_L^2-$ , Ethinylen oder  $=CR_L^1-$  bedeuten, wobei

15

a 0 oder 1,

b 0, 1 oder 2

20

$X_L$   $CR_L^3R_L^4$ ,  $NR_L^5$ , Sauerstoff oder Schwefel,

25

$R_L^1$ ,  $R_L^2$ ,  $R_L^3$ ,  $R_L^4$

unabhängig voneinander Wasserstoff,  $-T$ ,  $-OH$ ,  $-NR_L^6R_L^7$ ,  $-CO-NH_2$ , einen Halogenrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_2-C_6$ -Alkenyl-,  $C_2-C_6$ -Alkynyl-,  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-,  $-CO-NH(C_1-C_6-Alkyl)$ ,  $-CO-N(C_1-C_6-Alkyl)_2$  oder  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Rest  $C_1-C_2$ -Alkylen- $T$ ,  $C_2$ -Alkenylen- $T$  oder  $C_2$ -Alkinylen- $T$ , einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste  $R_L^1$  und  $R_L^2$  oder  $R_L^3$  und  $R_L^4$  oder gegebenenfalls  $R_L^1$  und  $R_L^3$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

35

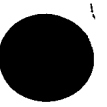
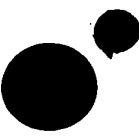
$R_L^5$ ,  $R_L^6$ ,  $R_L^7$

40

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-,  $CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl-,  $SO_2-C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $CO-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen, gegebenenfalls substituierten  $CO-O$ -Alkylen-Aryl-,  $SO_2$ -Aryl-,  $CO$ -Aryl,  $SO_2$ -Alkylen-Aryl- oder  $CO$ -Alkylen-Arylrest,

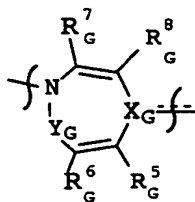
45

bedeuten,



5

G ein Strukturelement der Formel I<sub>G</sub>

I<sub>G</sub>

wobei

der Einbau des Strukturelements G in beiden Orientierungen erfolgen kann und

X<sub>G</sub> Stickstoff oder CR<sub>G</sub><sup>1</sup> für den Fall, daß Strukturelement G mit Strukturelement L oder B über X<sub>G</sub> über eine Einfachbindung verbunden ist

oder

Kohlenstoff für den Fall, daß Strukturelement G mit Strukturelement L über X<sub>G</sub> über eine Doppelbindung verbunden ist,

Y<sub>G</sub> CO, CS, C=NR<sub>G</sub><sup>2</sup> oder CR<sub>G</sub><sup>3</sup>R<sub>G</sub><sup>4</sup>,

wobei

R<sub>G</sub><sup>1</sup> Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest,

R<sub>G</sub><sup>2</sup> Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder -O-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, -O-Aryl, Arylalkyl- oder -O-Alkylen-Arylrest und

R<sub>G</sub><sup>3</sup>, R<sub>G</sub><sup>4</sup>

unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest oder beide Reste R<sub>G</sub><sup>3</sup> und R<sub>G</sub><sup>4</sup> zusammen ein cyclisches Acetal -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-O- oder beide Reste R<sub>G</sub><sup>3</sup> und R<sub>G</sub><sup>4</sup> zusammen einen, gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest,





bedeuten,

$R_G^5, R_G^6, R_G^7, R_G^8$

5 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Amino- oder Hydroxygruppe, einen Rest  $HN-CO-R_G^9$ , einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder unabhängig voneinander jeweils zwei Reste  $R_G^5$  und  $R_G^6$  oder  $R_G^7$  und  $R_G^8$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, und

15

$R_G^9$  einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest

20

bedeuten,

B ein Strukturelement, enthaltend mindestens ein Atom das unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-Akzeptor Wasserstoffbrücken ausbilden kann, wobei mindestens ein Wasserstoff-Akzeptor-Atom entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts einen Abstand von 4 bis 13 Atombindungen zu Strukturelement G aufweist,

30

sowie die physiologisch verträglichen Salze, Prodrugs und die enantiomerenreinen oder diastereomerenreinen und tautomeren Formen.

35 In Strukturelement L wird unter T eine Gruppe  $COOH$  oder ein zu  $COOH$  hydrolysierbarer Rest verstanden. Unter einem zu  $COOH$  hydrolysierbaren Rest wird ein Rest verstanden, der nach Hydrolyse in eine Gruppe  $COOH$  übergeht.

40 Beispielhaft sei für einen zu  $COOH$  hydrolysierbaren Rest T die Gruppe

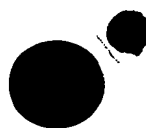


45

erwähnt, in der  $R^1$  die folgende Bedeutung hat:



- a) OM, wobei M ein Metallkation, wie ein Alkalimetallkation, wie Lithium, Natrium, Kalium, das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations, wie Calcium, Magnesium und Barium oder ein umweltverträgliches organisches Ammoniumion wie beispielsweise primäres, sekundäres, tertiäres oder quartäres C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylammonium oder Ammoniumion sein kann, wie beispielsweise ONa, OK oder OLi,
- b) ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls mit Halogen substituierter C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxyrest, wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy, 1,1-Dimethylethoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, 1-Methylethoxy, Pentoxy, Hexoxy, Heptoxy, Octoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder Pentafluorethoxy
- c) ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls mit Halogen substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthioest wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethylethylthioest
- d) ein gegebenenfalls substituierter -O-Alkylen-Arylrest, wie beispielsweise -O-Benzyl
- e) R<sup>1</sup> ferner ein Rest -(O)<sub>m</sub>-N(R<sup>18</sup>)(R<sup>19</sup>), in dem m für 0 oder 1 steht und R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup>, die gleich oder unterschiedlich sein können, die folgende Bedeutung haben:
- Wasserstoff,
- einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl oder die entsprechenden substituierten Reste, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder i-Butyl,

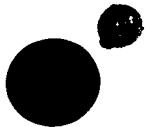


C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylrest, wie beispielsweise Vinyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Tri-methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl oder 3-Methyl-2-pentenyl oder die entsprechenden substituierten Reste,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylrest, wie beispielsweise Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 2,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 2-Ethyl-3-butinyl und 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, vorzugsweise 2-Propinyl, 2-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl oder 1-Methyl-2-butinyl oder die entsprechenden substituierten Reste,

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, Cyclooctyl oder die entsprechenden substituierten Reste,

oder einen Phenylrest, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, beispielsweise ein- bis dreifach substituiert durch Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio wie beispielsweise 2-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Trifluorethoxyphenyl, 2-Methylthiophenyl,



2,4-Dichlorphenyl, 2-Methoxy-3-methylphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2-Nitro-5-cyanophenyl, 2,6-Difluorphenyl,

- oder  $R^{18}$  und  $R^{19}$  bilden gemeinsam eine zu einem Cyclus geschlossene, gegebenenfalls substituierte, z.B. durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl substituierte  $C_4$ - $C_7$ -Alkylenkette, die ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, enthalten kann wie beispielsweise  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_6-$ ,  $-(CH_2)_7-$ ,  $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ ,  $-CH_2-S-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_3-$ ,  $-NH-(CH_2)_3-$ ,  $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$ ,  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-(CH_2)_3-$ ,  $-CO-(CH_2)_2-CO-$  oder  $-CO-(CH_2)_3-CO-$ .

- Bevorzugte Reste T sind  $-COOH$ ,  $-CO-O-C_1-C_8$ -Alkyl oder  $-CO-O-$  Benzyl.

- Der Rest  $-U-$  in Strukturelement L stellt einen Spacer, ausgewählt aus der Gruppe  $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$ ,  $-CR_L^1=CR_L^2-$ , Ethinylene oder  $=CR_L^1-$  dar. Im Fall des Restes  $=CR_L^1-$  ist das Strukturelement L mit dem Strukturelement G über eine Doppelbindung verknüpft.

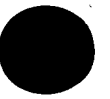
$X_L$  bedeutet vorzugsweise den Rest  $CR_L^3R_L^4$ ,  $NR_L^5$ , Sauerstoff oder Schwefel.

- Bevorzugte Reste  $-U-$  sind die Reste  $=CR_L^1-$  oder  $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$ , wobei  $X_L$  vorzugsweise  $CR_L^3R_L^4$  ( $a = 0$  oder  $1$ ) oder Sauerstoff ( $a = 1$ ) bedeutet.

- Besonders bevorzugte Reste  $-U-$  sind die Reste  $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$ , wobei  $X_L$  vorzugsweise  $CR_L^3R_L^4$  ( $a = 1$ ) oder Sauerstoff ( $a = 1$ ) bedeutet.

- Unter einem Halogenrest wird unter  $R_L^1$ ,  $R_L^2$ ,  $R_L^3$  oder  $R_L^4$  in Strukturelement L beispielsweise F, Cl, Br oder I, vorzugsweise F verstanden.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest werden unter  $R_L^1$ ,  $R_L^2$ ,  $R_L^3$  oder  $R_L^4$  in Strukturelement L beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl, vorzugsweise verzweigte oder unverzweigte  $C_1$ - $C_4$ -Alkylreste wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl,





## 10

1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl, besonders bevorzugt Methyl verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylrest werden unter R<sub>L</sub><sup>1</sup>, R<sub>L</sub><sup>2</sup>, R<sub>L</sub><sup>3</sup> oder R<sub>L</sub><sup>4</sup> in Strukturelement L beispielsweise Vinyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl oder 3-Methyl-2-pentenyl verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyllrest werden unter R<sub>L</sub><sup>1</sup>, R<sub>L</sub><sup>2</sup>, R<sub>L</sub><sup>3</sup> oder R<sub>L</sub><sup>4</sup> in Strukturelement L beispielsweise Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 2,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 2-Ethyl-3-butinyl und 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, vorzugsweise Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl oder 1-Methyl-2-butinyl verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest werden unter R<sub>L</sub><sup>1</sup>, R<sub>L</sub><sup>2</sup>, R<sub>L</sub><sup>3</sup> oder R<sub>L</sub><sup>4</sup> in Strukturelement L beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl verstanden.



## 11

Unter einem verzweigten oder unverzweigten  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyrest werden unter  $R_L^1$ ,  $R_L^2$ ,  $R_L^3$  oder  $R_L^4$  in Strukturelement L beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy verstanden.

5

Die Reste  $-CO-NH(C_1-C_6-Alkyl)$ ,  $-CO-N(C_1-C_6-Alkyl)_2$  stellen sekundäre bzw. tertiäre Amide dar und setzen sich aus der Amidbindung und den entsprechenden  $C_1$ - $C_6$ -Alkylresten wie vorstehend für  $R_L^1$ ,  $R_L^2$ ,  $R_L^3$  oder  $R_L^4$  beschrieben zusammen.

10

Die Reste  $R_L^1$ ,  $R_L^2$ ,  $R_L^3$  oder  $R_L^4$  können weiterhin einen Rest

$C_1$ - $C_2$ -Alkylen-T, wie beispielsweise Methylen-T oder Ethylen-T,  
 $C_2$ -Alkenylen-T, wie beispielsweise Ethenylen-T oder

15 

$C_2$ -Alkinylen-T, wie beispielsweise Ethinylen-T,

einen Arylrest, wie beispielsweise Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl oder

20 

einen Arylalkylrest, wie beispielsweise Benzyl oder Ethylenphenyl (Homobenzyl)

darstellen, wobei die Reste gegebenenfalls substituiert sein können.

25

Ferner können jeweils unabhängig voneinander zwei Reste  $R_L^1$  und  $R_L^2$  oder  $R_L^3$  und  $R_L^4$  oder gegebenenfalls  $R_L^1$  und  $R_L^3$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei

30 

verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen.

Alle Reste für  $R_L^1$ ,  $R_L^2$ ,  $R_L^3$  oder  $R_L^4$  können gegebenenfalls substituiert sein. Für die Reste  $R_L^1$ ,  $R_L^2$ ,  $R_L^3$  oder  $R_L^4$  und alle weiteren,

35 

nachstehenden substituierten Reste der Beschreibung kommen, wenn die Substituenten nicht näher spezifiziert sind, unabhängig voneinander bis zu 5 Substituenten, beispielsweise ausgewählt aus der folgenden Gruppe in Frage:

40  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $-O-CH_2-COOH$ , Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-, wie beispielsweise Methyl,  $CF_3$ ,  $C_2F_5$  oder  $CH_2F$ ,  $-CO-O-C_1-C_4-Alkyl-$ ,  $C_3-C_6-Cycloalkyl-$ ,  $C_1-C_4-Alkoxy-$ ,  $C_1-C_4-Thioalkyl-$ ,  $-NH-CO-O-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $-O-CH_2-COO-C_1-C_4-Alkyl$ ,  
45  $-NH-CO-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $-CO-NH-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $-NH-SO_2-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $-SO_2-NH-C_1-C_4-Alkyl$ ,  $-N(C_1-C_4-Alkyl)_2$ ,  $-NH-C_1-C_4-Alkyl-$ , oder  $-SO_2-C_1-C_4-Alkylrest$ , wie beispielsweise  $-SO_2-CF_3$ , einen gegeben-



## 12

- falls substituierten -NH-CO-Aryl-, -CO-NH-Aryl-, -NH-CO-O-Aryl-, -NH-CO-O-Alkylen-Aryl-, -NH-SO<sub>2</sub>-Aryl-, -SO<sub>2</sub>-NH-Aryl-, -CO-NH-Benzyl-, -NH-SO<sub>2</sub>-Benzyl- oder -SO<sub>2</sub>-NH-Benzylrest, einen gegebenenfalls substituierten Rest -SO<sub>2</sub>-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> oder -CO-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> wobei
- 5 die Reste R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander die Bedeutung wie nachstehend R<sub>L</sub><sup>5</sup> haben können oder beide Reste R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen einen 3 bis 6 gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei weitere verschiedene oder gleiche
- 10 Heteroatome O, N, S enthalten kann, und gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen anelierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann darstellen und der
- 15 Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter Cyclus ankondensiert sein kann.

- Wenn nicht näher spezifiziert, können bei allen endständig
- 20 gebundenen, substituierten Hetarylresten der Beschreibung zwei Substituenten einen anelierten 5- bis 7 gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus bilden.

- Bevorzugte Reste R<sub>L</sub><sup>1</sup>, R<sub>L</sub><sup>2</sup>, R<sub>L</sub><sup>3</sup> oder R<sub>L</sub><sup>4</sup> sind unabhängig vonein-
- 25 ander Wasserstoff, Halogen, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder der Rest -NR<sub>L</sub><sup>6</sup>R<sub>L</sub><sup>7</sup>.

- Besonders bevorzugte Reste R<sub>L</sub><sup>1</sup>, R<sub>L</sub><sup>2</sup>, R<sub>L</sub><sup>3</sup> oder R<sub>L</sub><sup>4</sup> sind unabhängig
- 30 voneinander Wasserstoff, Fluor oder ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, vorzugsweise Methyl.

- Die Reste R<sub>L</sub><sup>5</sup>, R<sub>L</sub><sup>6</sup>, R<sub>L</sub><sup>7</sup> in Strukturelement I bedeuten unabhängig
- 35 voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, beispielsweise wie vorstehend für R<sub>L</sub><sup>1</sup> beschrieben,

- 40 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, beispielsweise wie vorstehend für R<sub>L</sub><sup>1</sup> beschrieben,

- CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, der
- 45 sich aus der Gruppe CO-O, SO<sub>2</sub> oder CO und beispielsweise aus den vorstehend für R<sub>L</sub><sup>1</sup> beschriebenen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylresten zusammensetzt,



(

(

## 14

$R_G$  in Strukturelement G bedeutet CO, CS,  $C=NR_G^2$  oder  $CR_G^3R_G^4$ , vorzugsweise CO,  $C=NR_G^2$  oder  $CR_G^3R_G^4$ .

$R_G^1$  in Strukturelement G bedeutet Wasserstoff, Halogen, wie bei-  
5 spielsweise, Cl, F, Br oder I, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-, vorzugsweise  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl- oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyrest beispielsweise wie jeweils vorstehend für  $R_L^1$  beschrieben.

10 Besonders bevorzugte Reste für  $R_G^1$  sind Wasserstoff, Methoxy oder Ethoxy.

$R_G^2$  in Strukturelement G bedeutet Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls sub-  
15 stituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy- oder  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest, beispielsweise wie jeweils vorstehend für  $R_L^1$  beschrieben,

einen gegebenenfalls substituierten  $-O-C_3-C_7$ -Cycloalkylrest, der sich aus einer Ethergruppe und beispielsweise aus dem vorstehend  
20 für  $R_L^1$  beschriebenen  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest zusammensetzt,

einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest, beispielsweise wie jeweils vorstehend für  $R_L^1$  beschrieben oder

25 einen gegebenenfalls substituierten  $-O$ -Aryl oder  $-O$ -Alkylen-Arylrest, der sich aus einer Gruppe  $-O-$  und beispielsweise aus den vorstehend für  $R_L^1$  beschriebenen Aryl- bzw. Arylalkylresten zusammensetzt.

30 Unter verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl- oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyresten werden für  $R_G^3$  oder  $R_G^4$  in Strukturelement G unabhängig voneinander, beispielsweise die entsprechenden jeweils vorstehend für  $R_L^1$  beschriebenen Reste verstanden.

35 Ferner können beide Reste  $R_G^3$  und  $R_G^4$  zusammen ein cyclisches Acetal, wie beispielsweise  $-O-CH_2-CH_2-O-$  oder  $-O-CH_2-O-$  bilden.

Weiterhin können beide Reste  $R_G^3$  und  $R_G^4$  zusammen einen gegebenen-  
40 falls substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest bilden.

Bevorzugte Reste für  $R_G^3$  oder  $R_G^4$  sind unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy.

45 Unter verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyresten und gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylresten werden für  $R_G^5, R_G^6, R_G^7$  oder  $R_G^8$





## 15

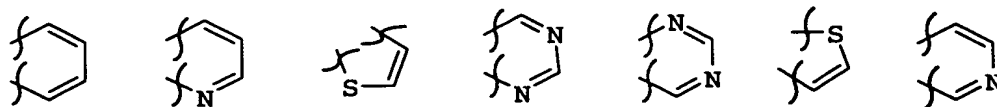
in Strukturelement G unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden jeweils vorstehend für  $R_L^1$  beschriebenen Reste verstanden.

- Ferner können unabhängig voneinander jeweils zwei Reste  $R_G^5$  und  $R_G^6$  oder  $R_G^7$  und  $R_G^8$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden.

- 10 Bevorzugte Reste für  $R_G^5, R_G^6, R_G^7$  oder  $R_G^8$  sind unabhängig voneinander Wasserstoff oder gegebenenfalls substituierte Arylreste, vorzugsweise Phenyl oder Arylalkylreste, vorzugsweise Benzyl sowie jeweils zwei Reste  $R_G^5$  und  $R_G^6$  oder  $R_G^7$  und  $R_G^8$  zusammen ein, gegebenenfalls substituiertes, aneliertes, ungesättigter 15 oder aromatischer 3- bis 6-gliedriger Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann.

- Bei besonders bevorzugten Resten für  $R_G^5, R_G^6, R_G^7$  oder  $R_G^8$  bilden 20 unabhängig voneinander jeweils zwei Reste  $R_G^5$  und  $R_G^6$  oder  $R_G^7$  und  $R_G^8$  zusammen einen, gegebenenfalls substituierten, anelierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus ausgewählt aus einer der folgenden zweifach gebundenen Strukturformeln:

25



30

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyrest und einem gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest werden 35 für  $R_G^9$  beispielsweise die entsprechenden vorstehend für  $R_L^1$  beschriebenen Reste verstanden.

- Unter einem Hetarylrest für  $R_G^9$  werden beispielsweise Reste wie 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 40 3-Pyrrolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isotiazolyl, 4-Isotiazolyl, 5-Isotiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyl, 45 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl, 3-Isoxazol, 4-Isoxazol, 5-Isoxazol, Thiadiazol, Oxadiazol oder Triazin verstanden.



## 16

Unter substituierten Hetarylresten für  $R_G^9$  werden, wie vorstehend allgemein für endständige, substituierte Hetarylreste beschrieben, auch anelierte Derivate der vorstehend erwähnten Hetarylreste verstanden, wie beispielsweise Indazol, Indol, 5 Benzothiophen, Benzofuran, Indolin, Benzimidazol, Benzthiazol, Benzoxazol, Chinolin oder Isochinolin.

Unter einem Hetarylalkylrest werden für  $R_G^9$  Reste verstanden, die sich beispielsweise aus den vorstehend beschriebenen 10  $C_1$ - $C_6$ -Alkylresten und aus den vorstehend beschriebenen Hetarylresten zusammensetzen, wie vorzugsweise die Reste  $-CH_2$ -2-Pyridyl,  $-CH_2$ -3-Pyridyl,  $-CH_2$ -4-Pyridyl,  $-CH_2$ -2-Thienyl,  $-CH_2$ -3-Thienyl,  $-CH_2$ -2-Thiazolyl,  $-CH_2$ -4-Thiazolyl,  $-CH_2$ -5-Thiazolyl,  $-CH_2$ -CH<sub>2</sub>-2-Pyridyl,  $-CH_2$ -CH<sub>2</sub>-3-Pyridyl,  $-CH_2$ -CH<sub>2</sub>-4-Pyridyl, 15  $-CH_2$ -CH<sub>2</sub>-2-Thienyl,  $-CH_2$ -CH<sub>2</sub>-3-Thienyl,  $-CH_2$ -CH<sub>2</sub>-2-Thiazolyl,  $-CH_2$ -CH<sub>2</sub>-4-Thiazolyl, oder  $-CH_2$ -CH<sub>2</sub>-5-Thiazolyl.

Bevorzugte Strukturelemente G setzen sich aus den bevorzugten Resten des Strukturelementes zusammen.

20

Besonders bevorzugte Strukturelemente G setzen sich aus den besonders bevorzugten Resten des Strukturelementes zusammen.

Unter Strukturelement B wird ein Strukturelement verstanden, enthaltend mindestens ein Atom das unter physiologischen Bedingungen 25 als Wasserstoff-Akzeptor Wasserstoffbrücken ausbilden kann, wobei mindestens ein Wasserstoff-Akzeptor-Atom entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts einen Abstand von 4 bis 13 Atombindungen zu Strukturelement G aufweist. Die 30 Ausgestaltung des Strukturgerüsts des Strukturelementes B ist weit variabel.

Als Atome, die unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-Akzeptoren Wasserstoffbrücken ausbilden können, kommen beispielsweise 35 Atome mit Lewisbaseneigenschaften in Frage, wie beispielsweise die Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel.

Unter physiologischen Bedingungen wird ein pH-Wert verstanden, der an dem Ort in einem Organismus herrscht, an dem die Liganden 40 mit den Rezeptoren in Wechselwirkung treten. Im vorliegenden Fall weisen die physiologischen Bedingungen einen pH-Wert von beispielsweise 5 bis 9 auf.

In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet das Strukturelement 45 B ein Strukturelement der Formel I<sub>B</sub>



wobei A und E folgende Bedeutung haben:

5 A ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe:

10 ein 5- bis 7-gliedriger monocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Ring mit 0 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder alle Kohlenstoffe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

15 oder

20 ein 9- bis 14-gliedriges polycyclisches gesättigtes, ungesättigtes oder aromatisches System mit bis zu 6 Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder alle Kohlenstoffe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

25 oder

ein Rest

30



wobei

35  $Z_A^1$  Sauerstoff, Schwefel oder gegebenenfalls substituiertes Stickstoff und

$Z_A^2$  gegebenenfalls substituierten Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel

40

bedeuten,

und

45



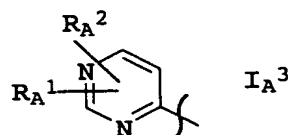
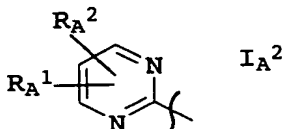
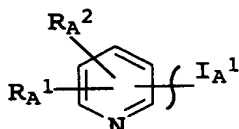
18

E ein Spacer-Strukturelement, das Strukturelement A mit dem Strukturelement G kovalent verbindet, wobei die Anzahl der Atombindungen entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts E 4 bis 12 beträgt.

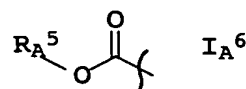
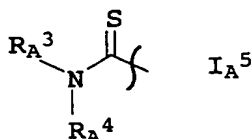
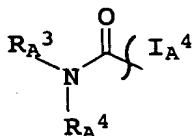
5

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform bedeutet das Strukturelement A ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I<sub>A</sub><sup>1</sup> bis I<sub>A</sub><sup>18</sup>,

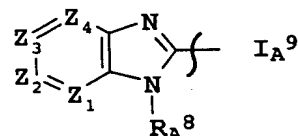
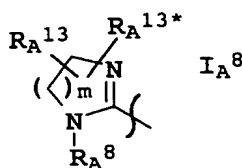
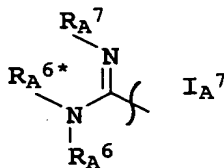
10



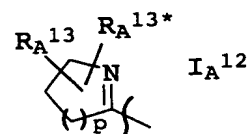
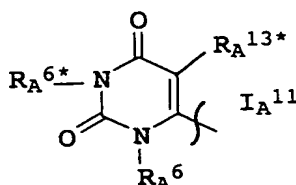
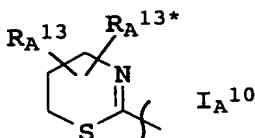
15



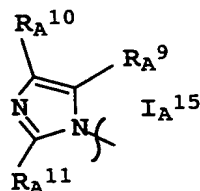
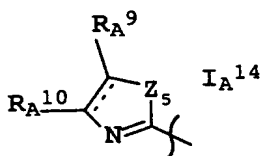
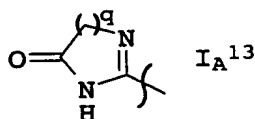
20



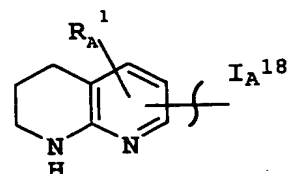
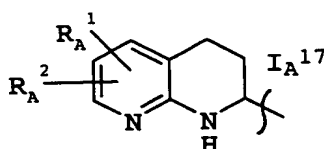
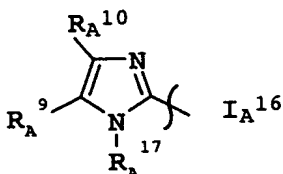
25



30



35



40

wobei

45





m, p, q

unabhängig voneinander 1, 2 oder 3,

$R_A^1, R_A^2$

- 5 unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen,  
einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls  
substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- oder  $CO$ - $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest oder  
einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-,  
Hetaryl-, Hetarylalkyl- oder  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest oder  
10 einen Rest  $CO$ - $O$ - $R_A^{14}$ ,  $O$ - $R_A^{14}$ ,  $S$ - $R_A^{14}$ ,  $NR_A^{15}R_A^{16}$ ,  $CO$ - $NR_A^{15}R_A^{16}$   
oder  $SO_2NR_A^{15}R_A^{16}$  oder beide Reste  $R_A^1$  und  $R_A^2$  zusammen  
einen anelierten, gegebenenfalls substituierten, 5- oder  
6-gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus  
oder Heterocyclus der bis zu drei Heteroatome, ausgewählt  
15 aus der Gruppe O, N, oder S enthalten kann,

$R_A^{13}, R_A^{13*}$

- 20 unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen, einen  
verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substi-  
tuierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest oder oder einen gegebenenfalls  
substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-,  $C_3$ - $C_7$ -Cyclo-  
alkylrest oder einen Rest  $CO$ - $O$ - $R_A^{14}$ ,  $O$ - $R_A^{14}$ ,  $S$ - $R_A^{14}$ ,  
 $NR_A^{15}R_A^{16}$  oder  $CO$ - $NR_A^{15}R_A^{16}$ ,

- 25 wobei

- $R_A^{14}$  Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,  
gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-, Alkylen-  
 $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl- oder  
30 Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls  
substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-,  
Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

$R_A^{15}, R_A^{16},$

- 35 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten  
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  
 $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $CO$ - $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $SO_2$ - $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  
 $COO$ - $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-, Arylalkyl-,  $COO$ -Alkylen-Aryl-,  
 $SO_2$ -Alkylen-Aryl- oder Hetarylalkylrest oder einen  
40 gegebenenfalls substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-,  
Aryl-,  $CO$ -Aryl-,  $SO_2$ -Aryl, Hetaryl oder  $CO$ -Hetaryl-  
rest bedeuten,

$R_A^3, R_A^4$

- 45 unabhängig voneinander Wasserstoff,  $-(CH_2)_n-(X_A)_j-R_A^{12}$ ,  
oder beide Reste zusammen einen 3 bis 8 gliedrigen, ge-  
sättigten, ungesättigten oder aromatischen N-Heterocyclus



## 20

5 der zusätzlich zwei weitere, gleiche oder verschiedene Heteroatome O, N, oder S enthalten kann, wobei der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann,

wobei

10 n 0, 1, 2 oder 3,

j 0 oder 1,

15  $X_A$   $-SO_2-$ ,  $-S-$ ,  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  
 $-CO-N(R_A^{12})-$ ,  $-N(R_A^{12})-CO-$ ,  $-N(R_A^{12})-SO_2-$  oder  
 $-SO_2-N(R_A^{12})-$  und

20  $R_A^{12}$  Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  
 $C_1-C_4$ -Alkoxy,  $-O$ -Alkylen-Aryl- oder  $-O$ -Aryl-, einen primär oder gegebenenfalls sekundär oder tertiär substituierten Aminorest, einen gegebenenfalls mit  $C_1-C_4$ -Alkyl oder Aryl substituierten  $C_2-C_6$ -Alkynyl- oder  $C_2-C_6$ -Alkenylrest oder einen mit bis zu drei  
25 gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3-6 gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,  
 $C_3-C_7$ -Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest, wobei  
30 zwei Reste zusammen einen anelierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleichen Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls  
35 substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann,

40  $R_A^5$  einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_6$ -Alkyl-, Arylalkyl-,  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl- oder  $C_1-C_6$ -Alkyl- $C_3-C_7$ -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Arylrest,

45  $R_A^6$ ,  $R_A^{6*}$  Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_4$ -Alkyl-,  $-CO-O-C_1-C_4$ -Alkyl-, Arylalkyl-,  $-CO-O$ -Alkylen-Aryl-,  $-CO-O$ -Allyl-,



## 21

5 -CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, -CO-Alkylen-Aryl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder -CO-Allylrest oder in Strukturelement I<sub>A</sub><sup>7</sup> beide Reste R<sub>A</sub><sup>6</sup> und R<sub>A</sub><sup>6\*</sup> zusammen einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

10 R<sub>A</sub><sup>7</sup> Wasserstoff, -OH, -CN, -CONH<sub>2</sub>, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, oder einen gegebenenfalls substituierten Arylalkyl-, -O-Alkylen-Aryl-, -O-CO-Aryl-, -O-CO-Alkylen-Aryl- oder -O-CO-Allylrest, oder beide Reste R<sub>A</sub><sup>6</sup> und R<sub>A</sub><sup>7</sup> zusammen einen gegebenenfalls substituierten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

20 R<sub>A</sub><sup>8</sup> Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, CO-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Aryl, CO-O-Aryl, CO-Alkylen-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Alkylen-Aryl-,  
25 CO-O-Alkylen-Aryl- oder Alkylen-Arylrest,

R<sub>A</sub><sup>9</sup>, R<sub>A</sub><sup>10</sup>  
unabhängig voneinander Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder einen Rest CO-O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, S-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> oder CO-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>, oder beide Reste R<sub>A</sub><sup>9</sup> und R<sub>A</sub><sup>10</sup> zusammen in Strukturelement I<sub>A</sub><sup>14</sup> einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,

40 R<sub>A</sub><sup>11</sup> Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder einen Rest CO-O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, S-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> oder CO-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>,

45



## 22

5  $R_A^{17}$  zusammen in Strukturelement  $I_A^{16}$  beide Reste  $R_A^9$  und  $R_A^{17}$  zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,

10  $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4$  unabhängig voneinander Stickstoff, C-H, C-Halogen oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituieren C-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder C-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest,

15  $Z^5$   $NR_A^8$ , Sauerstoff oder Schwefel bedeuten.

20 Unter Halogen werden für  $R_A^1$  oder  $R_A^2$  in den Strukturelementen  $I_A^1, I_A^2, I_A^3$  oder  $I_A^{17}$  unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom oder Iod verstanden.

25 Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest werden für  $R_A^1$  oder  $R_A^2$  unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden vorstehend für  $R_L^1$  beschriebenen Reste, vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl verstanden.

30 Der verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte Rest CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl setzt sich für  $R_A^1$  oder  $R_A^2$  in den Strukturelementen  $I_A^1, I_A^2, I_A^3$  oder  $I_A^{17}$  beispielsweise aus der Gruppe CO und den vorstehenden für  $R_A^1$  oder  $R_A^2$  beschrieben, verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylresten zusammen.

35 Unter gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylresten werden für  $R_A^1$  oder  $R_A^2$  unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für  $R_L^1$  beschriebenen, Reste verstanden.

40 Unter gegebenenfalls substituierten Hetaryl- oder Alkylhetarylresten werden für  $R_A^1$  oder  $R_A^2$  in den Strukturelementen  $I_A^1, I_A^2, I_A^3$  oder  $I_A^{17}$  unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für  $R_G^9$  beschriebenen, Reste verstanden.

45 Die gegebenenfalls substituierten Reste CO-O- $R_A^{14}$ , O- $R_A^{14}$ , S- $R_A^{14}$ ,  $NR_A^{15}R_A^{16}$ , CO- $NR_A^{15}R_A^{16}$  oder SO<sub>2</sub> $NR_A^{15}R_A^{16}$  setzten sich für  $R_A^1$  oder  $R_A^2$  beispielsweise aus den Gruppen CO-O, O, S, N, CO-N bzw. SO<sub>2</sub>-N





## 23

und den nachstehend näher beschriebenen Resten  $R_A^{14}$ ,  $R_A^{15}$  bzw.  $R_A^{16}$  zusammen.

5 Ferner können beide Reste  $R_A^1$  und  $R_A^2$  zusammen einen anelierten, gegebenenfalls substituierten, 5- oder 6-gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus der bis zu drei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N, oder S enthalten kann, bilden.

10  $R_A^{13}$  und  $R_A^{13*}$  bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, CN,

Halogen, wie beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest, wie beispielsweise vorstehend für  $R_A^1$  oder  $R_A^2$  beschrieben, vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl oder

einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest oder einen Rest  $CO-O-R_A^{14}$ ,  $O-R_A^{14}$ ,  $S-R_A^{14}$ ,  $NR_A^{15}R_A^{16}$  oder  $CO-NR_A^{15}R_A^{16}$  wie jeweils vorstehend für  $R_A^1$  oder  $R_A^2$  beschrieben.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl- oder  $C_2$ - $C_6$ -Alkynylrest werden für  $R_A^{14}$  in Strukturelement A beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für  $R_L^1$  beschriebenen, Reste verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten Alkylen-Cycloalkylrest oder Alkylen- $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyrest werden für  $R_A^{14}$  in Strukturelement A beispielsweise Reste verstanden die sich aus den vorstehend für  $R_L^1$  beschriebenen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkylresten und den gegebenenfalls substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylresten bzw.  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyresten zusammensetzen.

Unter gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Alkylhetarylresten werden für  $R_A^{14}$  in Strukturelement A beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für  $R_A^1$  oder  $R_A^2$  beschriebenen Reste verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- oder Arylalkylrest oder einem gegebenenfalls substituierten  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Aryl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest werden für  $R_A^{15}$  oder  $R_A^{16}$  unabhängig von-

5

11

12



einander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für  $R_A^{14}$  beschriebenen Reste verstanden.

- Die verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
- 5 CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, COO-Alkylen-Aryl- oder SO<sub>2</sub>-Alkylen-Arylreste oder die gegebenenfalls substituierten CO-Aryl-, SO<sub>2</sub>-Aryl oder CO-Hetarylreste setzten sich für  $R_A^{15}$  oder  $R_A^{16}$  beispielsweise aus den entsprechenden Gruppen -CO-, -SO<sub>2</sub>-, -COO- und den entsprechend, vorstehend beschriebenen
- 10 verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder Arylalkylresten oder den entsprechenden gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylresten zusammen.

- Unter einem Rest  $-(CH_2)_n-(X_A)_j-R_A^{12}$  wird für  $R_A^3$  oder  $R_A^4$  unabhängig
- 15 voneinander ein Rest verstanden, der sich aus den entsprechenden Resten  $-(CH_2)_n-$ ,  $(X_A)_i$  und  $R_A^{12}$  zusammensetzt. Dabei kann n: 0, 1, 2 oder 3 und j: 0 oder 1 bedeuten.

- $X_A$  stellt einen zweifach gebundenen Rest, ausgewählt aus der
- 20 Gruppe -SO<sub>2</sub>-, -S-, -O-, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -CO-N( $R_A^{12}$ )-, -N( $R_A^{12}$ )-CO-, -N( $R_A^{12}$ )-SO<sub>2</sub>- und -SO<sub>2</sub>-N( $R_A^{12}$ )- dar.

$R_A^{12}$  bedeutet Wasserstoff,

- 25 einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, wie vorstehend für  $R_L^1$  beschrieben,

- einen gegebenenfalls substituierten -O-Alkylen-Aryl- oder -O-Arylrest, wobei die Arylalkyl- oder Arylreste beispielsweise die vorstehend für  $R_L^1$  beschriebene Bedeutung haben und gegebenenfalls substituiert sein können,
- 30

- einen primär oder gegebenenfalls sekundär oder tertiär substituierten Aminorest, wie beispielsweise -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl) oder -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> oder bei einem endständigen, einfach gebundenen Rest  $R_A^{12}$  auch beispielsweise die entsprechenden cyclischen Amine wie beispielsweise N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Hexahydroazepinyl, N-Morpholinyl oder N-Piperazinyl, wobei bei Heterocyclen
- 40 die freie Aminprotonen tragen, wie beispielsweise N-Piperazinyl die freien Aminprotonen durch gängige Aminschutzgruppen, wie beispielsweise Methyl, Benzyl, Boc (tert.-Butoxycarbonyl), Z (Benzyloxycarbonyl), Tosyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -SO<sub>2</sub>-Phenyl oder -SO<sub>2</sub>-Benzyl ersetzt sein können,



## 25

einen gegebenenfalls mit  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder Aryl substituierten  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl- oder  $C_2$ - $C_6$ -Alkenylrest, wie beispielsweise vorstehend für  $R_L^1$  beschrieben,

- 5 oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3-6 gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wie beispielsweise 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 10 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isothiazolyl, 4-Isothiazolyl, 5-Isothiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridaziny, 4-Pyridaziny, 15 5-Pyridaziny, 6-Pyridaziny, 2-(1,3,4-Thiadiazolyl), 2-(1,3,4)-Oxadiazolyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, Triazinyl.

- Die verschiedenen Reste können, wie vorstehend allgemein  
20 beschrieben ein aneliertes System bilden.

- $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest, wie beispielsweise vorstehend für  $R_A^{13}$  beschrieben, wobei zwei Reste zusammen einen anelierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo-  
25 cyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann.

- 30  $R_A^3$  und  $R_A^4$  können ferner zusammen einen 3 bis 8 gliedrigen, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen N-Heterocyclus der zusätzlich zwei weitere, gleiche oder verschiedene Heteroatome O, N, oder S enthalten kann, bilden, wobei der Cyclus gegebenenfalls  
35 substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann,

- $R_A^5$  bedeutet einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls  
40 substituierten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-, Arylalkyl- oder  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest wie beispielsweise vorstehend für  $R_L^1$  beschrieben oder einen  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylrest der sich beispielsweise aus den entsprechenden vorstehend beschriebenen Resten zusammensetzt.

- 45  $R_A^6$  und  $R_A^{6*}$  bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten



11-11-11

-----



## 26

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl,

- 5 -CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder -CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest wie beispielsweise aus der Gruppe -CO-O- bzw. -CO- und den vorstehend beschriebenen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylresten zusammengesetzt,

Arylalkylrest, wie vorstehend für R<sub>L</sub><sup>1</sup> beschrieben,

10

-CO-O-Alkylen-Aryl- oder -CO-Alkylen-Arylrest wie beispielsweise aus der Gruppe -CO-O- bzw. -CO- und den vorstehend beschriebenen Arylalkylresten zusammengesetzt,

- 15 -CO-O-Allyl- oder -CO-Allylrest,

oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, wie beispielsweise vorstehend für R<sub>L</sub><sup>1</sup> beschrieben.

- 20 Ferner können beide Reste R<sub>A</sub><sup>6</sup> und R<sub>A</sub><sup>6\*</sup> in Strukturelement I<sub>A</sub><sup>7</sup> zusammen einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden.

25

R<sub>A</sub><sup>7</sup> bedeutet Wasserstoff, -OH, -CN, -CONH<sub>2</sub>, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, beispielsweise wie vorstehend für R<sub>A</sub><sup>6</sup> beschrieben, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, Arylalkyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, beispielsweise wie vor-

- 30 stehend für R<sub>L</sub><sup>1</sup> beschrieben, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten -O-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, der sich aus der Gruppe -O-CO- und beispielsweise aus den vorstehend erwähnten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylresten zusammensetzt oder einen gegebenenfalls substituierten -O-Alkylen-Aryl-, -O-CO-Aryl-, -O-CO-Alkylen-Aryl- oder

- 35 -O-CO-Allylrest der sich aus den Gruppen -O- bzw. -O-CO- und beispielsweise aus den entsprechenden vorstehend für R<sub>L</sub><sup>1</sup> beschriebenen Resten zusammensetzt.

- 40 Ferner können beide Reste R<sub>A</sub><sup>6</sup> und R<sub>A</sub><sup>7</sup> zusammen einen gegebenenfalls substituierten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden.

- 45 Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, oder Arylalkylrest werden für R<sub>A</sub><sup>8</sup> in Strukturelement A beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R<sub>A</sub><sup>15</sup> beschriebe-





nen Reste verstanden, wobei sich die Reste CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, CO-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aryl, CO-O-Aryl, CO-Alkylen-Aryl, SO<sub>2</sub>-Alkylen-Aryl oder CO-O-Alkylen-Aryl analog zu den anderen zusammengesetzten Resten aus der Gruppe CO, SO<sub>2</sub> oder COO und beispielsweise aus dem entsprechenden vorstehend für R<sub>A</sub><sup>15</sup> beschriebenen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, Aryl- oder der Arylalkylresten zusammensetzten und diese Reste gegebenenfalls substituiert sein können.

10 Unter Halogen, werden für R<sub>A</sub><sup>9</sup> oder R<sub>A</sub><sup>10</sup> unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom oder Iod verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituier-  
15 ten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest werden jeweils für R<sub>A</sub><sup>9</sup> oder R<sub>A</sub><sup>10</sup> unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R<sub>A</sub><sup>14</sup> beschriebenen Reste verstanden, vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl.

20 Unter einem Rest CO-O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, S-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> oder CO-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> werden jeweils für R<sub>A</sub><sup>9</sup> oder R<sub>A</sub><sup>10</sup> unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R<sub>A</sub><sup>13</sup> beschriebenen Reste verstanden.

25 Ferner können beide Reste R<sub>A</sub><sup>9</sup> und R<sub>A</sub><sup>10</sup> zusammen in Strukturelement I<sub>A</sub><sup>14</sup> einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten  
30 substituiert ist, bilden.

Unter Substituenten werden in diesem Fall insbesondere Halogen, CN, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, wie beispielsweise Methyl oder Trifluor-  
35 methyl oder die Reste O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, S-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup>, CO-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> oder -((R<sub>A</sub><sup>8</sup>)HN)C=N-R<sub>A</sub><sup>7</sup> verstanden.

Unter Halogen, werden für R<sub>A</sub><sup>11</sup> beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod verstanden.

40

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituier-  
ten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest oder einen Rest CO-O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, S-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> oder CO-NR<sub>A</sub><sup>15</sup>R<sub>A</sub><sup>16</sup> werden  
45 für R<sub>A</sub><sup>11</sup> beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R<sub>A</sub><sup>9</sup> beschriebenen Reste verstanden.



1

2

3

4



## 28

Ferner können in Strukturelement  $I_A^{16}$  beide Reste  $R_A^9$  und  $R_A^{17}$  zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten 5 kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist, bilden.

$z^1, z^2, z^3, z^4$  bedeuten unabhängig voneinander Stickstoff, C-H, C-Halogen, wie beispielsweise C-F, C-Cl, C-Br oder C-I oder einen 10 verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituieren C-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, der sich aus einem Kohlenstoffrest und beispielsweise einem vorstehend für  $R_A^6$  beschriebenen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest zusammensetzt oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituieren C-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest, der sich aus 15 einem Kohlenstoffrest und beispielsweise einem vorstehend für  $R_A^7$  beschriebenen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest zusammensetzt.

$z^5$  bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder einen Rest  $NR_A^8$ .

20 Bevorzugte Strukturelemente A setzen sich aus den bevorzugten Resten des Strukturelementes zusammen.

Besonders bevorzugte Strukturelemente A setzen sich aus den besonders bevorzugten Resten des Strukturelementes zusammen.

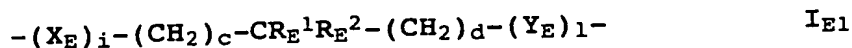
25

In einer bevorzugten Ausführungsform wird unter dem Spacer-Strukturelement E ein Strukturelement verstanden, daß aus einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten und Heteroatome enthaltenden aliphatischen C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>-Kohlenwasserstoffrest und/oder aus einem 4- bis 20 gliedrigen, gegebenenfalls 30 substituierten und Heteroatome enthaltenden, aliphatischen oder aromatischen mono- oder polycyclischen Kohlenwasserstoffrest besteht.

35 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform setzt man das Spacer-Strukturelement E aus zwei bis vier Teilstrukturelementen, ausgewählt aus der Gruppe  $E^1$  und  $E^2$  zusammen, wobei die Reihenfolge der Verknüpfung der Teilstrukturelemente beliebig ist und  $E^1$  und  $E^2$  folgende Bedeutung haben:

40

$E^1$  ein Teilstrukturelement der Formel  $I_{E1}$



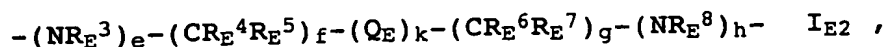
45

und



## 29

E<sup>2</sup> ein Teilstrukturelement der Formel I<sub>E2</sub>



5 wobei

c, d, f, g

unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,

10

e, h, i, k, l,

unabhängig voneinander 0 oder 1,

X<sub>E</sub>, Q<sub>E</sub>

15

unabhängig voneinander CO, CO-NR<sub>E</sub><sup>9</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>,  
SO<sub>2</sub>NR<sub>E</sub><sup>9</sup>, CS, CS-NR<sub>E</sub><sup>9</sup>, CS-O, CO-O, O-CO, O, Ethinyl,  
CR<sub>E</sub><sup>10</sup>-O-CR<sub>E</sub><sup>11</sup>, CR<sub>E</sub><sup>10</sup>R<sub>E</sub><sup>11</sup>, C(=CR<sub>E</sub><sup>10</sup>R<sub>E</sub><sup>11</sup>), CR<sub>E</sub><sup>10</sup>=CR<sub>E</sub><sup>11</sup>,  
CR<sub>E</sub><sup>10</sup>(OR<sub>E</sub><sup>12</sup>)-CR<sub>E</sub><sup>11</sup>, CR<sub>E</sub><sup>10</sup>-CR<sub>E</sub><sup>11</sup>(OR<sub>E</sub><sup>12</sup>) oder einen  
gegebenfalls substituierten 4 bis 11-gliedrigen mono-  
oder polycyclischen aliphatischen oder aromatischen  
20 Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Doppelbindungen und  
bis zu 6 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O,  
S, enthalten kann,

25

Y<sub>E</sub> -CO-, -NR<sub>E</sub><sup>9</sup>-CO-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>E</sub><sup>9</sup>-SO<sub>2</sub>-, -CS-,  
-NR<sub>E</sub><sup>9</sup>-CS-, -O-CS- oder -O-CO-

30

R<sub>E</sub><sup>1</sup>, R<sub>E</sub><sup>2</sup>, R<sub>E</sub><sup>4</sup>, R<sub>E</sub><sup>5</sup>, R<sub>E</sub><sup>6</sup>, R<sub>E</sub><sup>7</sup>

unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine  
Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten,  
gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl- oder  
Alkylen-Cycloalkylrest, einen Rest -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-R<sub>E</sub><sup>13</sup>, einen  
gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl-,  
Arylalkyl-, Hetaryl-, Hetarylalkyl-, O-Aryl- oder  
35 O-Alkylen-Arylrest, oder unabhängig voneinander je-  
weils zwei Reste R<sub>E</sub><sup>1</sup> und R<sub>E</sub><sup>2</sup> oder R<sub>E</sub><sup>4</sup> und R<sub>E</sub><sup>5</sup> oder R<sub>E</sub><sup>6</sup>  
und R<sub>E</sub><sup>7</sup> zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenen-  
falls substituierten, gesättigten oder ungesättigten  
Carbocyclus,

40

wobei

w

0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

45

R<sub>E</sub><sup>3</sup>, R<sub>E</sub><sup>8</sup>, R<sub>E</sub><sup>9</sup>

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten  
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten



## 30

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aryl-, CO-Hetaryl- oder SO<sub>2</sub>-Alkylen-Arylrest,

R<sub>E</sub><sup>10</sup>, R<sub>E</sub><sup>11</sup>

unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

R<sub>E</sub><sup>12</sup> Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

R<sub>E</sub><sup>13</sup> Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, -Arylalkyl, -O-Alkylen-Aryl- oder -O-Arylrest, einen primär oder gegebenenfalls sekundär oder tertiär substituierten Aminorest, einen gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Aryl substituierten C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylrest, einen C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Bicycloalkyl-, C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Tricycloalkylrest, einen Rest CO-O-R<sub>A</sub><sup>14</sup>, oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3- bis 6 gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest, wobei zwei Reste zusammen einen anelierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann,

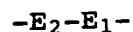
bedeuten.





31

In einer noch bevorzugteren Ausführungsform wird als Spacer-Strukturelement E ein Strukturelement der Formel I<sub>E1E2</sub>

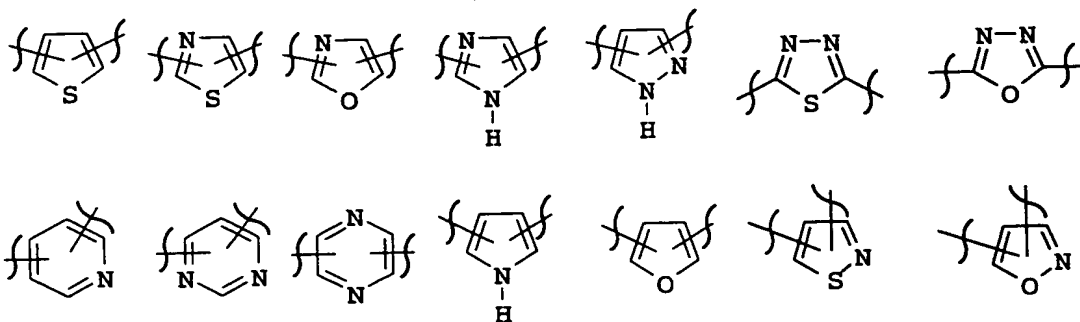


5

verwendet.

Unter einem gegebenenfalls substituierten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O, S, enthalten kann, werden für Q<sub>E</sub> und X<sub>E</sub> unabhängig voneinander vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Aryl, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Naphtyl, gegebenenfalls substituiertes Hetaryl wie beispielsweise die Reste

20



25

sowie deren substituierte Derivate, oder Reste der Formeln I<sub>E</sub><sup>1</sup> bis I<sub>E</sub><sup>11</sup> verstanden,

30

35

40

45



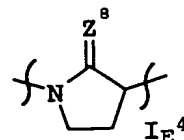
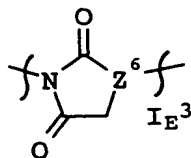
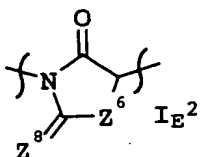
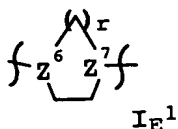
11

12

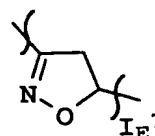
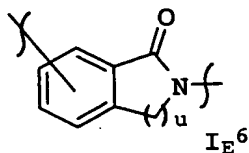
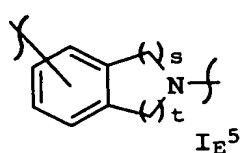


32

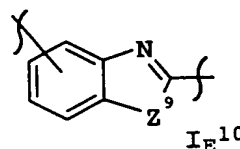
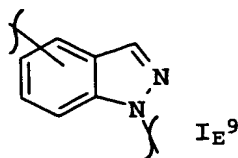
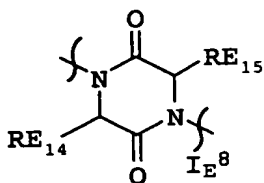
5



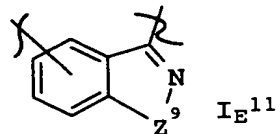
10



15



20



wobei der Einbau der Reste in beiden Orientierungen erfolgen  
25 kann.

$Z^6$  und  $Z^7$  bedeuten unabhängig voneinander CH oder Stickstoff.

$Z^8$  bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder NH

30

$Z^9$  bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder  $\text{NR}_E^{16}$ .

r und t bedeuten unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3.

35 s und u bedeuten unabhängig voneinander 0, 1 oder 2.

Bevorzugte Reste für  $Q_E$  sind die Reste CO,  $\text{CO-NR}_E^9$ , S, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_E^9$ , CS,  $\text{CS-NR}_E^9$ , CS-O, CO-O, O-CO, O, Ethinyl,  $\text{CR}_E^{10}\text{-O-CR}_E^{11}$ ,  $\text{CR}_E^{10}\text{R}_E^{11}$ ,  $\text{C(=CR}_E^{10}\text{R}_E^{11})$ ,  $\text{CR}_E^{10}=\text{CR}_E^{11}$ ,  $\text{CR}_E^{10}(\text{OR}_E^{12})\text{-CR}_E^{11}$ ,  
40  $\text{CR}_E^{10}\text{-CR}_E^{11}(\text{OR}_E^{12})$ , substituiertes Aryl oder Hetaryl, wie vorstehend beschrieben oder die Reste der Formeln  $\text{I}_E^1$  bis  $\text{I}_E^{11}$ .

Besonders bevorzugte Reste für  $Q_E$  sind die Reste CO,  $\text{CO-NR}_E^9$ , S, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_E^9$ , CS,  $\text{CS-NR}_E^9$ , CS-O, CO-O, O-CO, O,  
45 Ethinyl,  $\text{CR}_E^{10}\text{-O-CR}_E^{11}$ ,  $\text{CR}_E^{10}\text{R}_E^{11}$ ,  $\text{C(=CR}_E^{10}\text{R}_E^{11})$ ,  $\text{CR}_E^{10}=\text{CR}_E^{11}$ ,  $\text{CR}_E^{10}(\text{OR}_E^{12})\text{-CR}_E^{11}$ ,  $\text{CR}_E^{10}\text{-CR}_E^{11}(\text{OR}_E^{12})$ , substituiertes Aryl oder



Hetaryl, wie vorstehend beschrieben oder die Reste der Formeln  $I_E^1$ ,  $I_E^4$ ,  $I_E^6$ ,  $I_E^7$ ,  $I_E^9$  oder  $I_E^{10}$ .

Bevorzugte Reste für  $X_E$  sind die Reste CO, CO-NR $_E^9$ , S, SO $_2$ NR $_E^9$ ,  
5 CS, CS-NR $_E^9$ , CO-O, O-CO, O, Ethinyl, CR $_E^{10}$ -O-CR $_E^{11}$ , CR $_E^{10}$ R $_E^{11}$  oder  
CR $_E^{10}$ =CR $_E^{11}$ , besonders bevorzugt sind CO, CO-NR $_E^9$ , SO $_2$ NR $_E^9$ , O,  
Ethinyl, CR $_E^{10}$ -O-CR $_E^{11}$  oder CR $_E^{10}$ R $_E^{11}$ .

Bevorzugte Reste für R $_E^1$  sind Wasserstoff, Fluor, Chlor oder ein  
10 Rest -(CH $_2$ ) $_w$ -R $_E^{13}$ , wobei w 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

Bevorzugte Reste für R $_E^2$  sind Wasserstoff, Halogen, besonders be-  
vorzugt Chlor oder Fluor, eine Hydroxygruppe oder ein verzweigter  
oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C $_1$ -C $_6$ -Alkyl-  
15 oder C $_1$ -C $_4$ -Alkoxyrest, besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bilden die zwei  
Reste R $_E^1$  und R $_E^2$  zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls  
substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen  
20 Carbocyclus.

Die bevorzugten und besonders bevorzugten Reste für R $_E^4$  und R $_E^6$   
sowie für R $_E^5$  und R $_E^7$  sind unabhängig voneinander jeweils die  
gleichen wie vorstehend für R $_E^1$  bzw. R $_E^2$  erwähnten, entsprechenden  
25 Reste.

Auch hier können, in einer bevorzugten Ausführungsform, die Reste  
R $_E^4$  und R $_E^5$  oder R $_E^6$  und R $_E^7$  zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen,  
gegebenenfalls substituierten Carbocyclus bilden.

30

Bevorzugte Reste für R $_E^3$  sind Wasserstoff oder ein verzweigter  
oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C $_1$ -C $_6$ -Alkylrest,  
besonders bevorzugt Methyl.

35 Bevorzugte Reste für R $_E^8$  und R $_E^9$  sind unabhängig voneinander  
Wasserstoff, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls  
substituierter C $_1$ -C $_4$ -Alkyl-, C $_3$ -C $_7$ -Cycloalkyl-, CO-C $_1$ -C $_4$ -Alkyl-,  
CO-O-Alkylen-Aryl-, besonders bevorzugt CO-O-Benzyl-,  
CO-Alkylen-Aryl-, besonders bevorzugt CO-Phenyl-, CO-O-C $_1$ -C $_4$ -  
40 Alkyl-, SO $_2$ -C $_1$ -C $_4$ -Alkyl-, SO $_2$ -Aryl-, besonders bevorzugt Tosyl  
oder SO $_2$ -Alkylen-Arylrest.

Bevorzugte Reste für R $_E^{10}$  und R $_E^{11}$  sind unabhängig voneinander  
Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, ein verzweigter oder unverzweig-  
45 ter, gegebenenfalls substituierter C $_1$ -C $_6$ -Alkyl-, besonders bevor-



1

2

3

4



zugt C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest.

Bevorzugte Reste für R<sub>E</sub><sup>12</sup> sind unabhängig voneinander Wasserstoff, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder ein gegebenenfalls substituierter Arylalkyl- oder Hetarylalkylrest.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest wird unter R<sub>E</sub><sup>13</sup> beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Tri-methylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl, bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, iso-Propyl, sec-Butyl und tert-Butyl verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest wird unter R<sub>E</sub><sup>13</sup> beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy oder 1-Methylethoxy verstanden.

-O-Alkylen-Aryl- oder -O-Arylreste sind beispielsweise -O-Phenyl, -O-1-Naphthyl, -O-2-Naphthyl oder -O-Benzyl.

Die C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyreste von R<sub>E</sub><sup>13</sup> können mit bis zu fünf gleichen oder unterschiedlichen Substituenten, wie eingangs beschrieben substituiert sein.

Unter substituierten -O-Alkylen-Aryl- oder -O-Arylresten werden beispielsweise die vorstehend erwähnten -O-Alkylen-Aryl- oder -O-Arylreste verstanden, wobei der Arylteil mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten, wie eingangs beschrieben substituiert sein kann.

Unter einem primär oder gegebenenfalls sekundär oder tertiär substituierten Aminorest wird unter R<sub>E</sub><sup>13</sup> in Strukturelement L ein primärer Aminorest -NH<sub>2</sub>, ein sekundärer Aminorest -NH(R<sub>E</sub><sup>131</sup>) oder ein tertiärer Aminorest -N(R<sub>E</sub><sup>131</sup>)(R<sub>E</sub><sup>132</sup>) verstanden, wobei

R<sub>E</sub><sup>131</sup> und R<sub>E</sub><sup>132</sup> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, wie vorstehend erwähnt, gegebenenfalls substituiertes Aryl, vorzugsweise Phenyl, Arylalkyl, vorzugsweise Benzyl,





## 35

-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, vorzugsweise -CO-CH<sub>3</sub> oder -CO-Aryl, vorzugsweise -CO-Phenyl sein können.

5 Cyclische Aminoreste ergeben sich für den Fall, daß R<sub>E</sub><sup>13</sup> einen der nachstehend beschriebenen Heterocyclen darstellt der über den Ringstickstoff gebunden ist.

Unter einem gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Aryl substituierten C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylrest, werden unter R<sub>E</sub><sup>13</sup>  
10 beispielsweise C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylreste, wie beispielsweise Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-, 2-Propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl,  
15 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 2,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 2-Ethyl-3-butinyl  
20 oder 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, vorzugsweise 2-Propinyl oder Ethinyl

oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylrest, wie beispielsweise Vinyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl,  
25 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl,  
30 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl,  
35 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl oder 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl oder Vinyl

40

verstanden, die mit gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylresten, oder Arylresten wie vorstehend erwähnt, vorzugsweise Phenyl, substituiert sein können, wie vorzugsweise Phenylethinyl oder Phenylethenyl.

45



4. 9



## 36

Unter einem C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Bicycloalkylrest werden für R<sub>E</sub><sup>13</sup> beispielsweise Indanyl, Norbornyl oder Camphyl, unter einem C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Tricycloalkylrest beispielsweise Adamantyl verstanden.

- 5 Der Rest CO-O-R<sub>A</sub><sup>14</sup> setzt sich, wie vorstehend mehrfach erwähnt aus der Gruppe CO-O und dem vorstehend für Strukturelement A beschriebenen Rest R<sub>A</sub><sup>14</sup> zusammen.

- Unter einem mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten
- 10 substituierten, 3-6 gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest, wobei zwei Reste zusammen einen anelierten, 3- bis 7-gliedrigen, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen
- 15 Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, werden für
- 20 R<sub>E</sub><sup>13</sup> beispielsweise

- 3- bis 6 gliedrige, gesättigte oder ungesättigten Heterocyclen, die bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten können wie N-Pyrrolidinyll, N-Piperidinyll, N-Hexahydro-
- 25 azepinyll, N-Morpholinyll oder N-Piperazinyll, wobei bei Heterocyclen die freie Aminprotonen tragen, wie beispielsweise N-Piperazinyll die freien Aminprotonen durch gängige Aminschutzgruppen, wie beispielsweise Methyl, Benzyl, Boc (tert.-Butoxycarbonyl), Z (Benzyloxycarbonyl), Tosyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,
- 30 -SO<sub>2</sub>-Phenyl oder -SO<sub>2</sub>-Benzyl ersetzt sein können,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylreste, wie vorstehend für R<sub>L</sub><sup>1</sup> beschrieben,

- Arylreste, wie beispielsweise Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl
- 35 oder

- Heteroarylreste, wie beispielsweise 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl,
- 40 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isothiazolyl, 4-Isothiazolyl, 5-Isothiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyll, 4-Pyridazinyll, 5-Pyridazinyll, 6-Pyridazinyll, 2-(1,3,4-Thiadiazolyl),
- 45 2-(1,3,4)-Oxadiazolyl, 3-Isloxazolyl, 4-Isloxazolyl, 5-Isloxazolyl oder Triazinyl, vorzugsweise 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl,



## 37

2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl  
oder 5-Thiazolyl,

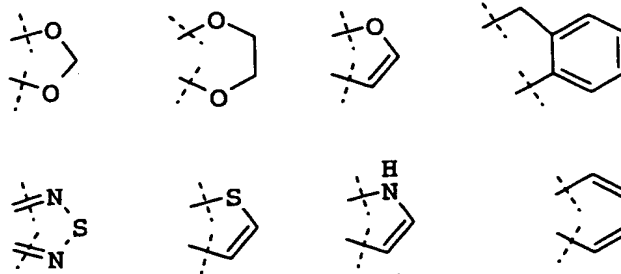
wobei die Heterocyclen-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl- und Heteroaryl-  
5 reste gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen  
Resten substituiert sein können.

Bevorzugte Substituenten der Heterocyclen-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-,  
Aryl- und Heteroarylreste für R<sub>E</sub><sup>13</sup> sind C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, -COOH,  
10 -COOMe, -CF<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, -SCH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-COOH, -Phenyl,  
-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -N-Pyrrolidinyl-, -N-Piperidinyl,  
-N-Morpholinyl, -N-Piperazinyl, -NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,  
F, Cl, Br oder I.

15 Bei den Hetarylresten können auch zwei Reste zusammen, wie vor-  
stehend allgemein beschrieben, ein aneliertes System bilden.

Bevorzugte Substituenten der Heterocyclen-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-,  
Aryl- und Heteroarylreste für R<sub>E</sub><sup>13</sup>, bei denen zwei Reste zusammen  
20 einen anelierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen  
Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder  
gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann darstellen und der  
Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein  
weiterer, gegebenenfalls substituierter Cyclus ankondensiert  
25 sein kann, sind folgende, zweifach gebundene Strukturelemente:

30



35

Beispiele für die sich ergebenden kondensierten Cyclussysteme  
für R<sub>E</sub><sup>13</sup> sind beispielsweise die entsprechenden Dioxolanylen,  
Benzopyrrolylen, Benzofuryle, Benzothienyle oder Fluorenylen.

40 Bevorzugte Strukturelemente E setzen sich aus den bevorzugten Re-  
sten für Strukturelement E zusammen.

Bevorzugte Strukturelemente B setzen sich aus den bevorzugten  
Strukturelementen A und E zusammen.

45



## 38

Die Verbindungen der Formel I und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, können in oder mehrere asymmetrische substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Die Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

Die Verbindungen der Formel I können auch in Form von physiologisch verträglichen Salzen vorliegen.

10

Die Verbindungen der Formel I können auch als Prodrugs in einer Form vorliegen, in der die Verbindungen der Formel I unter physiologischen Bedingungen freigesetzt werden. Beispielhaft sei hier auf die Gruppe T in Strukturelement L verwiesen, die teilweise Gruppen enthält, die unter physiologischen Bedingungen

15

zur freien Carbonsäuregruppe hydrolysierbar sind. Es sind auch derivatisierte Strukturelemente B, bzw. A geeignet, die das Strukturelement B bzw. A unter physiologischen Bedingungen freisetzen.

20

Bei bevorzugten Verbindungen der Formel I weist jeweils eines der drei Strukturelemente B, G oder L den bevorzugten Bereich auf, während die restlichen Strukturelemente weit variabel sind.

25

Bei besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I weisen jeweils zwei der drei Strukturelemente B, G oder L den bevorzugten Bereich auf, während die restlichen Strukturelemente weit variabel sind.

30

Bei ganz besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I weisen jeweils alle drei Strukturelemente B, G oder L den bevorzugten Bereich auf, während das restliche Strukturelement weit variabel ist.

35

Bevorzugte Verbindungen der Formel I weisen beispielsweise das bevorzugte Strukturelement G auf, während die Strukturelemente B und L weit variabel sind.

40

Bei besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I ist beispielsweise B durch das Strukturelement A-E- ersetzt und die Verbindungen weisen beispielsweise das bevorzugte Strukturelement G und das bevorzugte Strukturelement A auf, während die Strukturelemente E und L weit variabel sind.

45





## 39

Weitere besonders bevorzugte Verbindungen weisen beispielsweise das bevorzugte Strukturelement G und das bevorzugte Strukturelement A auf, während die Strukturelemente E und L weit variabel sind.

5

Ganz bevorzugte Verbindungen der Formel I bei denen A-E- für B- steht sind in der folgenden Tabelle aufgelistet, wobei „Verbindung“ für die Nummer einer individualisierten Verbindungen der Formel I steht, und die Bedeutung der Abkürzungen der Struktur-

10 elemente nach der Tabelle erläutert wird.

Verbindung	Strukturelemente A-E-G-L
1	2pmhs-am2-pheac-es
15 2	2pmhs-dibema2-phec-gs
3	2pmhs-edia2-phec-es
4	2py-25thima2-pheaz-es
5	2py-25thima2-phec-es
20 6	2py-35thima2-pheaz-es
7	2py-35thima2-phec-es
8	2py-42thiaz2-pheaz-es
9	2py-42thiaz2-phec-es
10	2py-aaf-pheaz-es
25 11	2py-aaf-phec-es
12	2py-am2-8mephec-es
13	2py-am2-8mephec-gs
14	2py-am2-8mephec-ps
30 15	2py-am2-deophec-es
16	2py-am2-deophec-gs
17	2py-am2-deophec-ps
18	2py-am2-pheaz-es
35 19	2py-am2-pheaz-ps
20	2py-am2-phec-es
21	2py-am2-phec-gs
22	2py-am2-phec-ps
23	2py-am2-thioph-es
40 24	2py-am2-thioph-gs
25	2py-am2-thioph-ps
26	2py-aof-pheaz-es
27	2py-aof-phec-es
45 28	2py-buta-pheaz-es
29	2py-buta-phec-es



Verbindung	Strukturelemente A-E-G-L
30	2py-chex2-pheaz-es
31	2py-chex2-phec-es
5 32	2py-dibema2-23dimephec-es
33	2py-dibema2-27dimeophec-es
34	2py-dibema2-2mephec-es
35	2py-dibema2-49dimeophec-es
10 36	2py-dibema2-5claz-es
37	2py-dibema2-69dimeophec-es
38	2py-dibema2-69dimephec-es
39	2py-dibema2-78diclphec-es
40	2py-dibema2-78dimeophec-es
15 41	2py-dibema2-8mephec-es
42	2py-dibema2-8mephec-gs
43	2py-dibema2-8mephec-ps
44	2py-dibema2-8mepyz-es
20 45	2py-dibema2-9clphec-es
46	2py-dibema2-benz-es
47	2py-dibema2-cl2phec-es
48	2py-dibema2-deophec-es
25 49	2py-dibema2-deophec-gs
50	2py-dibema2-deophec-ps
51	2py-dibema2-deothioph-es
52	2py-dibema2-dimepy-es
53	2py-dibema2-dimepyaz-es
30 54	2py-dibema2-dimethio-es
55	2py-dibema2-dmaphec-es
56	2py-dibema2-imon-es
57	2py-dibema2-meoaz-es
35 58	2py-dibema2-meophe-es
59	2py-dibema2-meophe-nes
60	2py-dibema2-meophe-f2es
61	2py-dibema2-mephe-gs
40 62	2py-dibema2-pheaz-es
63	2py-dibema2-pheaz-ps
64	2py-dibema2-phec-es
65	2py-dibema2-phec-gs
66	2py-dibema2-phec-ps
45 67	2py-dibema2-phec-pms
68	2py-dibema2-phec-ms



Verbindung	Strukturelemente A-E-G-L
69	2py-dibema2-phec-mals
70	2py-dibema2-phedb-as
5 71	2py-dibema2-phepyra-es
72	2py-dibema2-pyphc-es
73	2py-dibema2-sulfo-es
74	2py-dibema2-thiomet-es
10 75	2py-dibema2-thioph-es
76	2py-dibema2-thioph-gs
77	2py-dibema2-thioph-ps
78	2py-dibema2-thioph2-es
79	2py-dibema2-thiophaz-es
15 80	2py-edia2-8mephec-es
81	2py-edia2-8mephec-gs
82	2py-edia2-8mephec-ps
83	2py-edia2-deophec-es
20 84	2py-edia2-deophec-gs
85	2py-edia2-deophec-ps
86	2py-edia2-pheaz-es
87	2py-edia2-pheaz-ps
25 88	2py-edia2-phec-es
89	2py-edia2-phec-gs
90	2py-edia2-phec-ps
91	2py-edia2-phec-mals
92	2py-edia2-thioph-es
30 93	2py-edia2-thioph-gs
94	2py-edia2-thioph-ps
95	2py-edia2-23dimephec-es
96	2py-edia2-27dimeophec-es
35 97	2py-edia2-2mephec-es
98	2py-edia2-49dimeophec-es
99	2py-edia2-5claz-es
100	2py-edia2-69dimeophec-es
40 101	2py-edia2-69dimephec-es
102	2py-edia2-78diclphec-es
103	2py-edia2-78dimeophec-es
104	2py-edia2-8mepyz-es
105	2py-edia2-9clphec-es
45 106	2py-edia2-benz-es
107	2py-edia2-cl2phec-es



	Verbindung	Strukturelemente A-E-G-L
	108	2py-edia2-deothioph-es
	109	2py-edia2-dimepy-es
5	110	2py-edia2-dimepyaz-es
	111	2py-edia2-dimethio-es
	112	2py-edia2-dmaphec-es
	113	2py-edia2-imon-es
10	114	2py-edia2-meoaz-es
	115	2py-edia2-meophe-es
	116	2py-edia2-meophe-nes
	117	2py-edia2-meophe-f2es
	118	2py-edia2-mephe-gs
15	119	2py-edia2-phec-pms
	120	2py-edia2-phec-ms
	121	2py-edia2-phedb-as
	122	2py-edia2-phepyra-es
20	123	2py-edia2-pyphe-es
	124	2py-edia2-sulfo-es
	125	2py-edia2-thiomet-es
	126	2py-edia2-thioph2-es
25	127	2py-edia2-thiophaz-es
	128	2py-edia2-6pyme-pheaz-es
	129	2py-edia2-6pyme-phec-es
	130	2py-edia3-pheaz-es
	131	2py-edia3-phec-es
30	132	2py-edia3-6pyme-pheaz-es
	133	2py-edia3-6pyme-phec-es
	134	2py-edia4-2oxaz-pheaz-es
	135	2py-edia4-2oxaz-phec-es
35	136	2py-edia4-2thiaz-pheaz-es
	137	2py-edia4-2thiaz-phec-es
	138	2py-ediammebz-pheaz-es
	139	2py-ediammebz-phec-es
40	140	2py-ediapmebz-pheaz-es
	141	2py-ediapmebz-phec-es
	142	2py-hexa-pheaz-es
	143	2py-hexa-phec-es
45	144	2py-inda2-pheaz-es
	145	2py-inda2-phec-es
	146	2py-me25thima2-pheaz-es





	Verbindung	Strukturelemente A-E-G-L
	147	2py-me25thima2-phec-es
	148	2py-me35thima2-pheaz-es
5	149	2py-me35thima2-phec-es
	150	2py-me42thiaz2-pheaz-es
	151	2py-me42thiaz2-phec-es
	152	2py-mea26pyme-pheaz-es
10	153	2py-mea26pyme-phec-es
	154	2py-mea3-pheaz-es
	155	2py-mea3-phec-es
	156	2py-mea36pyme-pheaz-es
	157	2py-mea36pyme-phec-es
15	158	2py-mea42oxaz-pheaz-es
	159	2py-mea42oxaz-phec-es
	160	2py-mea42thiaz-pheaz-es
	161	2py-mea42thiaz-phec-es
20	162	2py-meammbez-pheaz-es
	163	2py-meammbez-phec-es
	164	2py-meapmez-pheaz-es
	165	2py-meapmez-phec-es
25	166	2py-mepipe2-pheaz-es
	167	2py-mepipe2-phec-es
	168	2py-mepyma2-pheaz-es
	169	2py-mepyma2-phec-es
30	170	2py-penta-8mephec-es
	171	2py-penta-8mephec-gs
	172	2py-penta-8mephec-ps
	173	2py-penta-deophec-es
	174	2py-penta-deophec-gs
35	175	2py-penta-deophec-ps
	176	2py-penta-pheaz-es
	177	2py-penta-pheaz-ps
	178	2py-penta-phec-es
40	179	2py-penta-phec-gs
	180	2py-penta-phec-ps
	181	2py-penta-thioph-es
	182	2py-penta-thioph-gs
	183	2py-penta-thioph-ps
45	184	2py-pipa2-pheaz-es
	185	2py-pipa2-phec-es



Verbindung	Strukturelemente A-E-G-L
186	2py-pipeme2-pheaz-es
187	2py-pipeme2-phec-es
5 188	2py-pyma2-pheaz-es
189	2py-pyma2-phec-es
190	3pmhs-am2-pheac-es
191	3pmhs-dibema2-phec-gs
10 192	3pmhs-edia2-phec-es
193	4pmhs-am2-pheac-es
194	4pmhs-dibema2-phec-gs
195	4pmhs-edia2-phec-es
15 196	agua-am2-pheac-es
197	agua-dibema2-phec-gs
198	agua-edia2-phec-es
199	am2py-am2-8mephec-ps
200	am2py-am2-8mephec-gs
20 201	am2py-am2-8mephec-es
202	am2py-am2-pheac-es
203	am2py-am2-pheaz-ps
204	am2py-am2-pheaz-gs
25 205	am2py-am2-pheaz-es
206	am2py-am2-phec-ps
207	am2py-am2-phec-gs
208	am2py-am2-phec-es
30 209	am2py-am2-phec-es
210	am2py-am2-phec-gs
211	am2py-am2-thioph-ps
212	am2py-am2-thioph-gs
213	am2py-am2-thioph-es
35 214	am2py-mea42thiaz-8mephec-ps
215	am2py-mea42thiaz-8mephec-gs
216	am2py-mea42thiaz-8mephec-es
217	am2py-mea42thiaz-pheaz-ps
40 218	am2py-mea42thiaz-pheaz-gs
219	am2py-mea42thiaz-pheaz-es
220	am2py-mea42thiaz-phec-ps
221	am2py-mea42thiaz-phec-gs
45 222	am2py-mea42thiaz-phec-es
223	am2py-mea42thiaz-thioph-ps
224	am2py-mea42thiaz-thioph-gs



	Verbindung	Strukturelemente A-E-G-L
	225	am2py-mea42thiaz-thioph-es
	226	am4py-am2-pheac-es
5	227	am4py-dibema2-phec-gs
	228	am4py-edia2-phec-es
	229	amhyd-am2-pheac-es
	230	amhyd-am2-phec-es
10	231	amhyd-am2-phec-gs
	232	amim-am2-pheac-es
	233	amim-am2-phec-es
	234	amim-am2-phec-gs
	235	amthiz-am2-pheac-es
15	236	amthiz-dibema2-phec-gs
	237	amthiz-edia2-phec-es
	238	amtriz-am2-pheac-es
	239	amtriz-dibema2-phec-gs
20	240	amtriz-edia2-phec-es
	241	bgua-am2-pheac-es
	242	bgua-dibema2-phec-gs
	243	bgua-edia2-phec-es
25	244	bhs-25thima2-phec-gs
	245	bhs-35thima2-phec-gs
	246	bhs-42thiaz2-phec-gs
	247	bhs-aaf-phec-gs
30	248	bhs-am2-8mephec-es
	249	bhs-am2-8mephec-gs
	250	bhs-am2-8mephec-ps
	251	bhs-am2-deophec-es
	252	bhs-am2-deophec-gs
35	253	bhs-am2-deophec-ps
	254	bhs-am2-pheaz-es
	255	bhs-am2-pheaz-ps
	256	bhs-am2-phec-es
40	257	bhs-am2-phec-gs
	258	bhs-am2-phec-ps
	259	bhs-am2-thioph-es
	260	bhs-am2-thioph-gs
45	261	bhs-am2-thioph-ps
	262	bhs-aof-phec-gs
	263	bhs-buta-phec-gs



## 46

	Verbindung	Strukturelemente A-E-G-L
	264	bhs-chex2-phec-gs
	265	bhs-dibema2-23dimephec-es
5	266	bhs-dibema2-27dimeophec-es
	267	bhs-dibema2-2mephec-es
	268	bhs-dibema2-49dimeophec-es
	269	bhs-dibema2-5claz-es
10	270	bhs-dibema2-69dimeophec-es
	271	bhs-dibema2-69dimephec-es
	272	bhs-dibema2-78diclphec-es
	273	bhs-dibema2-78dimeophec-es
	274	bhs-dibema2-8mephec-es
15	275	bhs-dibema2-8mephec-gs
	276	bhs-dibema2-8mephec-ps
	277	bhs-dibema2-8mepyaz-es
	278	bhs-dibema2-9clphec-es
20	279	bhs-dibema2-benz-es
	280	bhs-dibema2-cl2phec-es
	281	bhs-dibema2-deophec-es
	282	bhs-dibema2-deophec-gs
25	283	bhs-dibema2-deophec-ps
	284	bhs-dibema2-deothioph-es
	285	bhs-dibema2-dimepy-es
	286	bhs-dibema2-dimepyaz-es
	287	bhs-dibema2-dimethio-es
30	288	bhs-dibema2-dmaphec-es
	289	bhs-dibema2-imon-es
	290	bhs-dibema2-meoaz-es
	291	bhs-dibema2-meophe-es
35	292	bhs-dibema2-meophe-nes
	293	bhs-dibema2-meophe-f2es
	294	bhs-dibema2-mephe-gs
	295	bhs-dibema2-pheaz-es
40	296	bhs-dibema2-pheaz-ps
	297	bhs-dibema2-phec-es
	298	bhs-dibema2-phec-gs
	299	bhs-dibema2-phec-ps
45	300	bhs-dibema2-phec-pms
	301	bhs-dibema2-phec-ms
	302	bhs-dibema2-phec-mals





	Verbindung	Strukturelemente A-E-G-L
	303	bhs-dibema2-phedb-as
	304	bhs-dibema2-phepyra-es
5	305	bhs-dibema2-pyphe-es
	306	bhs-dibema2-sulfo-es
	307	bhs-dibema2-thiomet-es
	308	bhs-dibema2-thioph-es
10	309	bhs-dibema2-thioph-gs
	310	bhs-dibema2-thioph-ps
	311	bhs-dibema2-thioph2-es
	312	bhs-dibema2-thiophaz-es
15	313	bhs-edia2-8mephec-es
	314	bhs-edia2-8mephec-gs
	315	bhs-edia2-8mephec-ps
	316	bhs-edia2-deophec-es
	317	bhs-edia2-deophec-gs
20	318	bhs-edia2-deophec-ps
	319	bhs-edia2-pheaz-es
	320	bhs-edia2-pheaz-ps
	321	bhs-edia2-phec-es
25	322	bhs-edia2-phec-gs
	323	bhs-edia2-phec-ps
	324	bhs-edia2-thioph-es
	325	bhs-edia2-thioph-gs
30	326	bhs-edia2-thioph-ps
	327	bhs-edia26pyme-phec-gs
	328	bhs-edia3-phec-gs
	329	bhs-edia36pyme-phec-gs
	330	bhs-edia42oxaz-phec-gs
35	331	bhs-edia42thiaz-phec-gs
	332	bhs-ediammebz-phec-gs
	333	bhs-ediapmebz-phec-gs
	334	bhs-hexa-phec-gs
40	335	bhs-inda2-phec-gs
	336	bhs-me25thima2-phec-gs
	337	bhs-me35thima2-phec-gs
	338	bhs-me42thiaz2-phec-gs
45	339	bhs-mea26pyme-phec-gs
	340	bhs-mea3-phec-gs
	341	bhs-mea36pyme-phec-gs



	Verbindung	Strukturelemente A-E-G-L
	342	bhs-mea42oxaz-phec-gs
	343	bhs-mea42thiaz-phec-gs
5	344	bhs-meammbez-phec-gs
	345	bhs-meapmebz-phec-gs
	346	bhs-mepipe2-phec-gs
	347	bhs-mepyma2-phec-gs
10	348	bhs-penta-8mephec-es
	349	bhs-penta-8mephec-gs
	350	bhs-penta-8mephec-ps
	351	bhs-penta-deophec-es
	352	bhs-penta-deophec-gs
15	353	bhs-penta-deophec-ps
	354	bhs-penta-pheaz-es
	355	bhs-penta-pheaz-ps
	356	bhs-penta-phec-es
20	357	bhs-penta-phec-gs
	358	bhs-penta-phec-ps
	359	bhs-penta-thioph-es
	360	bhs-penta-thioph-gs
25	361	bhs-penta-thioph-ps
	362	bhs-pipa2-phec-gs
	363	bhs-pipeme2-phec-gs
	364	bhs-pyma2-phec-gs
30	365	bim-25thima2-pheaz-es
	366	bim-35thima2-pheaz-es
	367	bim-42thiaz2-pheaz-es
	368	bim-aaf-pheaz-es
	369	bim-am2-23dimephec-gs
35	370	bim-am2-27dimeophec-gs
	371	bim-am2-2mephec-gs
	372	bim-am2-49dimeophec-gs
	373	bim-am2-69dimeophec-gs
40	374	bim-am2-69dimephec-gs
	375	bim-am2-78diclphec-gs
	376	bim-am2-78dimeophec-gs
	377	bim-am2-8mephec-es
45	378	bim-am2-8mephec-gs
	379	bim-am2-8mephec-ps
	380	bim-am2-9clphec-gs



Verbindung	Strukturelemente A-E-G-L
381	bim-am2-cl2phec-gs
382	bim-am2-deophec-es
5 383	bim-am2-deophec-gs
384	bim-am2-deophec-ps
385	bim-am2-deothioph-gs
386	bim-am2-dimepy-gs
10 387	bim-am2-dimethio-gs
388	bim-am2-dmaphec-gs
389	bim-am2-imon-gs
390	bim-am2-meophe-nes
391	bim-am2-meophe-f2es
15 392	bim-am2-mephe-gs
393	bim-am2-pheaz-es
394	bim-am2-pheaz-ps
395	bim-am2-phec-es
20 396	bim-am2-phec-gs
397	bim-am2-phec-ps
398	bim-am2-phec-pms
399	bim-am2-phec-ms
25 400	bim-am2-phec-mals
401	bim-am2-phedb-as
402	bim-am2-phepyra-gs
403	bim-am2-pyphc-gs
404	bim-am2-sulfo-gs
30 405	bim-am2-thiomet-gs
406	bim-am2-thioph-es
407	bim-am2-thioph-gs
408	bim-am2-thioph-ps
35 409	bim-am2-thioph2-gs
410	bim-aof-pheaz-es
411	bim-buta-pheaz-es
412	bim-chex2-pheaz-es
40 413	bim-dibema2-8mephec-es
414	bim-dibema2-8mephec-gs
415	bim-dibema2-8mephec-ps
416	bim-dibema2-deophec-es
417	bim-dibema2-deophec-gs
45 418	bim-dibema2-deophec-ps
419	bim-dibema2-pheaz-es



	Verbindung	Strukturelemente A-E-G-L
	420	bim-dibema2-pheaz-ps
	421	bim-dibema2-phec-es
5	422	bim-dibema2-phec-gs
	423	bim-dibema2-phec-ps
	424	bim-dibema2-thioph-es
	425	bim-dibema2-thioph-gs
10	426	bim-dibema2-thioph-ps
	427	bim-edia2-8mephec-es
	428	bim-edia2-8mephec-gs
	429	bim-edia2-8mephec-ps
	430	bim-edia2-deophec-es
15	431	bim-edia2-deophec-gs
	432	bim-edia2-deophec-ps
	433	bim-edia2-pheaz-es
	434	bim-edia2-pheaz-ps
20	435	bim-edia2-phec-es
	436	bim-edia2-phec-gs
	437	bim-edia2-phec-ps
	438	bim-edia2-thioph-es
25	439	bim-edia2-thioph-gs
	440	bim-edia2-thioph-ps
	441	bim-edia26pyme-pheaz-es
	442	bim-edia3-pheaz-es
30	443	bim-edia36pyme-pheaz-es
	444	bim-edia42oxaz-pheaz-es
	445	bim-edia42thiaz-pheaz-es
	446	bim-ediammebz-pheaz-es
	447	bim-ediapmebz-pheaz-es
35	448	bim-hexa-pheaz-es
	449	bim-inda2-pheaz-es
	450	bim-me25thima2-pheaz-es
	451	bim-me35thima2-pheaz-es
40	452	bim-me42thiaz2-pheaz-es
	453	bim-mea26pyme-pheaz-es
	454	bim-mea3-pheaz-es
	455	bim-mea36pyme-pheaz-es
45	456	bim-mea42oxaz-pheaz-es
	457	bim-mea42thiaz-pheaz-es
	458	bim-meammebz-pheaz-es





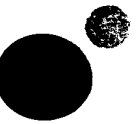
	Verbindung	Strukturelemente A-E-G-L
	459	bim-meapmebz-pheaz-es
	460	bim-mepipe2-pheaz-es
5	461	bim-mepyma2-pheaz-es
	462	bim-penta-8mephec-es
	463	bim-penta-8mephec-gs
	464	bim-penta-8mephec-ps
10	465	bim-penta-deophec-es
	466	bim-penta-deophec-gs
	467	bim-penta-deophec-ps
	468	bim-penta-pheaz-es
	469	bim-penta-pheaz-ps
15	470	bim-penta-phec-es
	471	bim-penta-phec-gs
	472	bim-penta-phec-ps
	473	bim-penta-thioph-es
20	474	bim-penta-thioph-gs
	475	bim-penta-thioph-ps
	476	bim-pipa2-pheaz-es
	477	bim-pipeme2-pheaz-es
25	478	bim-pyma2-pheaz-es
	479	dhim-am2-pheac-es
	480	dhim-dibema2-phec-gs
	481	dhim-edia2-phec-es
	482	dhpyrr-am2-pheac-es
30	483	dhpyrr-dibema2-phec-gs
	484	dhpyrr-edia2-phec-es
	485	dhthi-am2-pheac-es
	486	dhthi-dibema2-phec-gs
35	487	dhthi-edia2-phec-es
	488	dimethpym-am2-pheac-es
	489	dimethpym-dibema2-phec-gs
	490	dimethpym-edia2-phec-es
40	491	gua-am2-pheac-es
	492	gua-dibema2-phec-gs
	493	gua-edia2-phec-es
	494	hs-am2-pheac-es
45	495	hs-dibema2-phec-gs
	496	hs-edia2-phec-es
	497	hts-am2-pheac-es



	Verbindung	Strukturelemente A-E-G-L
	498	hts-dibema2-phec-gs
	499	hts-edia2-phec-es
5	500	hyd-am2-pheac-es
	501	hyd-dibema2-phec-gs
	502	hyd-edia2-phec-es
	503	ibhs-am2-pheac-es
10	504	ibhs-dibema2-phec-gs
	505	ibhs-edia2-phec-es
	506	im-am2-pheac-es
	507	im-dibema2-phec-gs
	508	im-edia2-phec-es
15	509	imhs-am2-pheac-es
	510	imhs-dibema2-phec-gs
	511	imhs-edia2-phec-es
	512	impy-am2-8mephec-es
20	513	impy-am2-8mephec-gs
	514	impy-am2-8mephec-ps
	515	impy-am2-deophec-es
	516	impy-am2-deophec-gs
25	517	impy-am2-deophec-ps
	518	impy-am2-pheaz-es
	519	impy-am2-pheaz-ps
	520	impy-am2-phec-es
	521	impy-am2-phec-gs
30	522	impy-am2-phec-ps
	523	impy-am2-thioph-es
	524	impy-am2-thioph-gs
	525	impy-am2-thioph-ps
35	526	impy-dibema2-8mephec-es
	527	impy-dibema2-8mephec-gs
	528	impy-dibema2-8mephec-ps
	529	impy-dibema2-deophec-es
40	530	impy-dibema2-deophec-gs
	531	impy-dibema2-deophec-ps
	532	impy-dibema2-pheaz-es
	533	impy-dibema2-pheaz-ps
	534	impy-dibema2-phec-es
45	535	impy-dibema2-phec-gs
	536	impy-dibema2-phec-ps



	Verbindung	Strukturelemente A-E-G-L
	537	impy-dibema2-thioph-es
	538	impy-dibema2-thioph-gs
5	539	impy-dibema2-thioph-ps
	540	impy-edia2-8mephec-es
	541	impy-edia2-8mephec-gs
	542	impy-edia2-8mephec-ps
10	543	impy-edia2-deophec-es
	544	impy-edia2-deophec-gs
	545	impy-edia2-deophec-ps
	546	impy-edia2-pheaz-es
	547	impy-edia2-pheaz-ps
15	548	impy-edia2-phec-es
	549	impy-edia2-phec-gs
	550	impy-edia2-phec-ps
	551	impy-edia2-thioph-es
20	552	impy-edia2-thioph-gs
	553	impy-edia2-thioph-ps
	554	impy-penta-8mephec-es
	555	impy-penta-8mephec-gs
25	556	impy-penta-8mephec-ps
	557	impy-penta-deophec-es
	558	impy-penta-deophec-gs
	559	impy-penta-deophec-ps
	560	impy-penta-pheaz-es
30	561	impy-penta-pheaz-ps
	562	impy-penta-phec-es
	563	impy-penta-phec-gs
	564	impy-penta-phec-ps
35	565	impy-penta-thioph-es
	566	impy-penta-thioph-gs
	567	impy-penta-thioph-ps
	568	mam2py-am2-pheac-es
40	569	mam2py-dibema2-phec-gs
	570	mam2py-edia2-phec-es
	571	nmhs-am2-pheac-es
	572	nmhs-dibema2-phec-gs
	573	nmhs-edia2-phec-es
45	574	pippy-am2-pheac-es
	575	pippy-am2-phec-es



54

Verbindung	Strukturelemente A-E-G-L
576	pippy-am2-phec-gs
577	piraz-am2-pheac-es
578	piraz-am2-phec-es
579	piraz-am2-phec-gs
580	ppy-am2-pheac-es
581	ppy-dibema2-phec-gs
582	ppy-edia2-phec-es
583	sabhs-am2-pheac-es
584	sabhs-dibema2-phec-gs
585	sabhs-edia2-phec-es
586	thazep-am2-pheac-es
587	thazep-dibema2-phec-gs
588	thazep-edia2-phec-es
589	thiz-am2-pheac-es
590	thiz-dibema2-phec-gs
591	thiz-edia2-phec-es
592	thpy-am2-pheac-es
593	thpy-dibema2-phec-gs
594	thpy-edia2-phec-es
595	thpym-am2-pheac-es
596	thpym-dibema2-phec-gs
597	thpym-edia2-phec-es
598	ur-am2-pheac-es
599	ur-dibema2-phec-gs
600	ur-edia2-phec-es

35

40

45



.

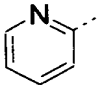
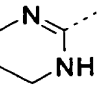
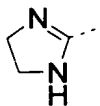
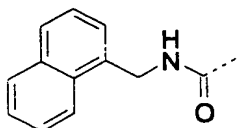
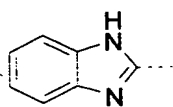
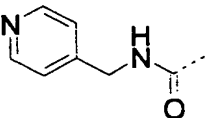
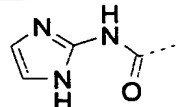
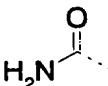
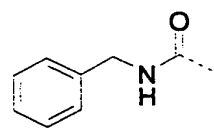
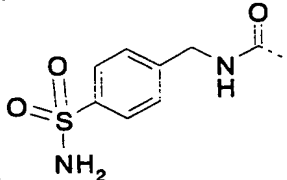
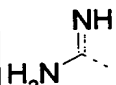
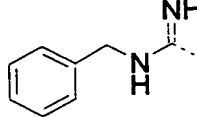
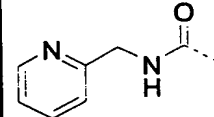
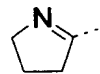
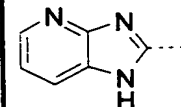
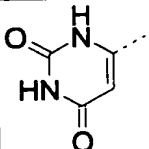
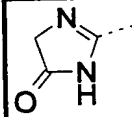
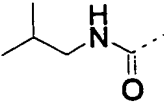
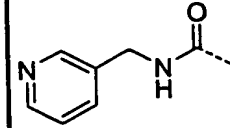
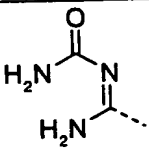
.

.



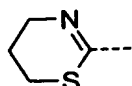
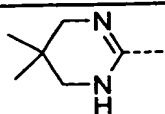
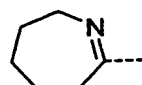
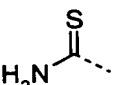
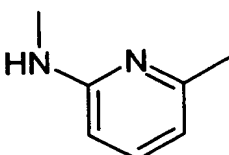
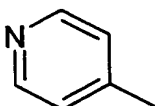
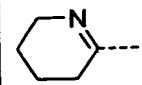
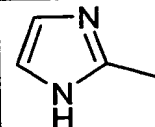
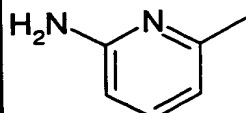
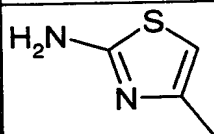
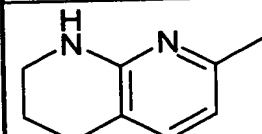
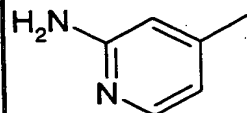
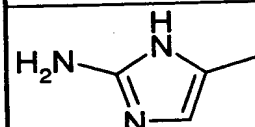
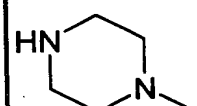
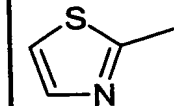
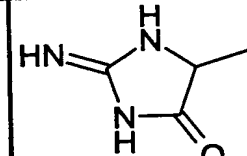
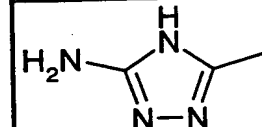


In der rechten Spalte der vorstehenden Tabelle steht jede Zeile für eine Verbindung. Die Abkürzungen der rechten Spalte stehen getrennt durch einen Bindungsstrich jeweils für ein Strukturelement A, E G und L, wobei die Abkürzungen folgende Bedeutung 5 haben:

	A =	Abkürzung	A =	Abkürzung
10		2py		thpym
		dhim		nmhs
15		bim		4pmhs
20		imhs		hs
25		bhs		sabhs
30		gua		bgua
		2pmhs		dhyrr
35		impy		ur
40		hyd		ibhs
45		3pmhs		agua

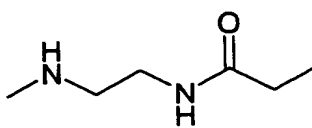
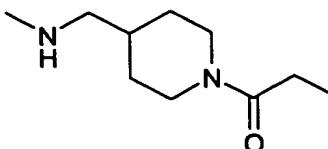
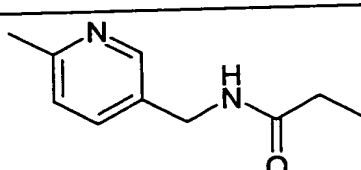
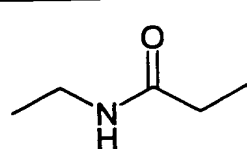
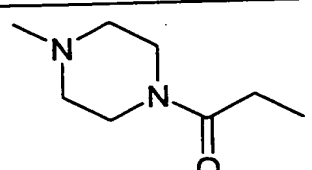
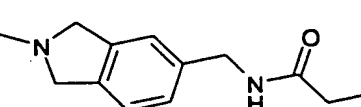
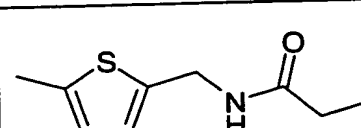
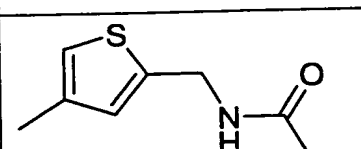
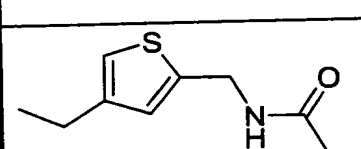
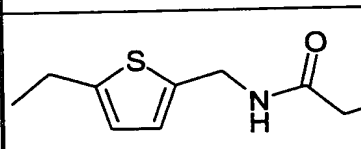
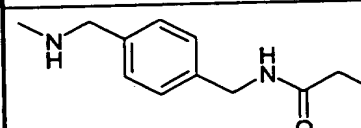
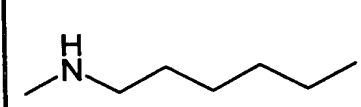
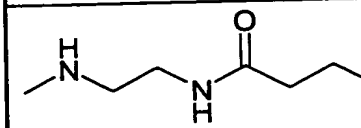
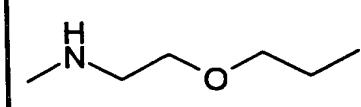
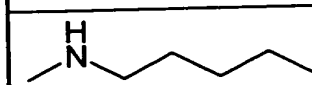
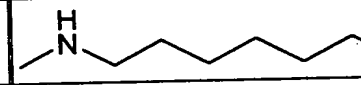
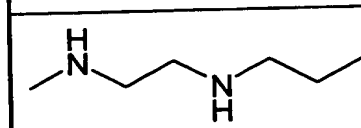
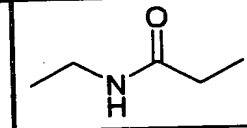
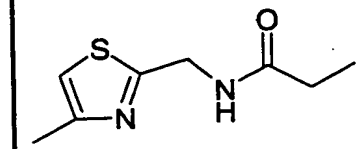
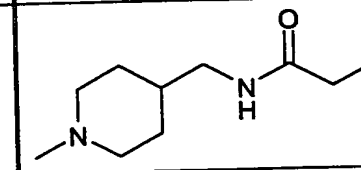
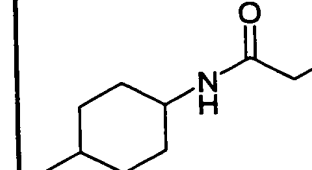
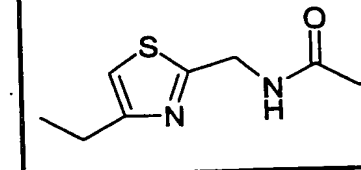


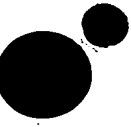
56

	A =	Abkürzung	A =	Abkürzung
5		dhthi		dimethpym
10		thazep		hts
15		mam2py		ppy
20		thpy		im
25		am2py		amthiz
30		pippy		am4py
35		amim		piraz
40		thiz		amhyd
45		amtriz		

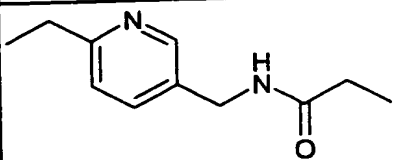
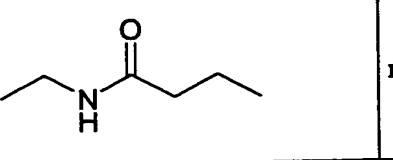
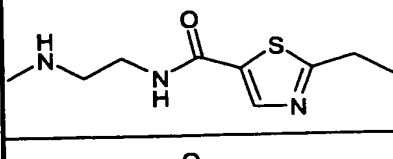
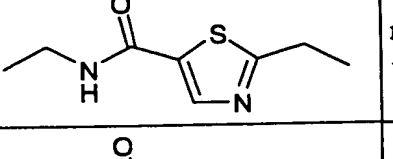
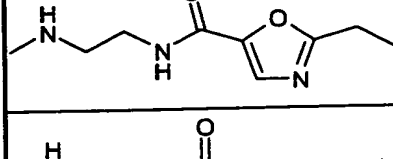
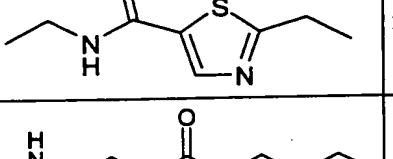
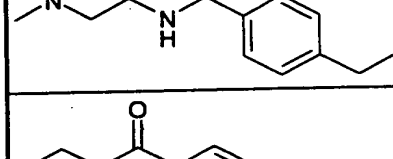
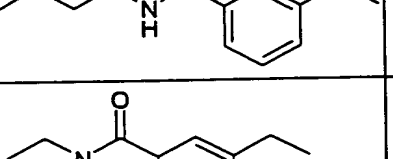
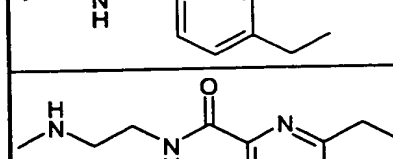
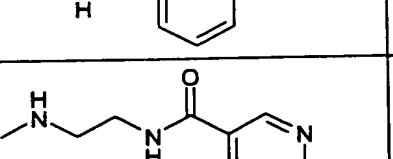
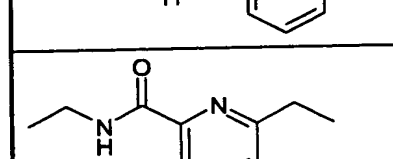
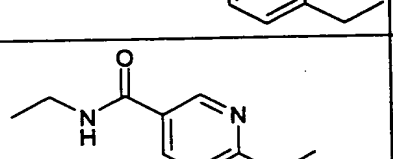




57

	E =	Abkürzung	E =	Abkürzung
5		edia2		mepipe2
10		pyma2		am2
15		pipa2		inda2
20		25thima2		35thima2
25		me35thima2		me25thima2
30		dibema2		penta
35		edia3		aof
40		buta		hexa
45		aaf		mea2
		42thiaz2		pipeme2
		chex2		me42thiaz2



58

E =		Abkürzung	E =		Abkürzung
5		mepyma2		mea3	
10		edia42-thiaz		mea42-thiaz	
		edia42-oxaz		mea42oxaz	
15		ediapmebz		ediammebz	
20		meapmebz		meammebz	
25		edia26-pyme		edia36-pyme	
30		mea26pyme		mea36pyme	

35

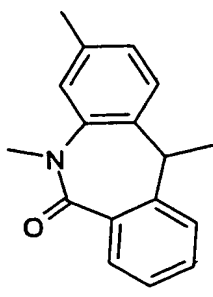
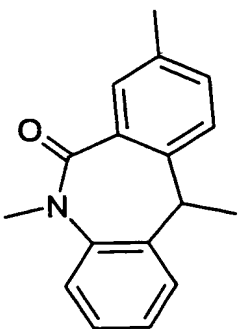
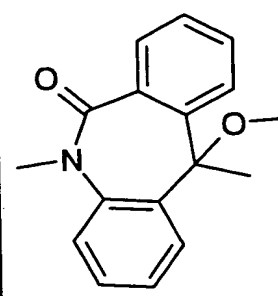
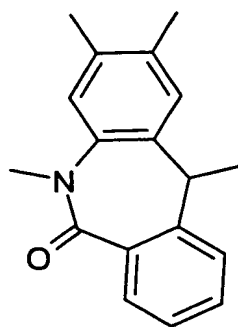
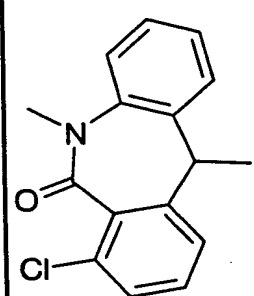
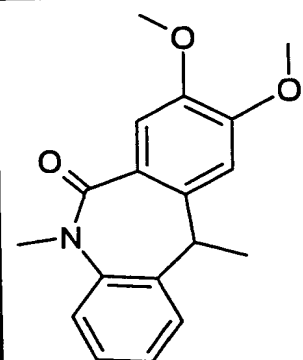
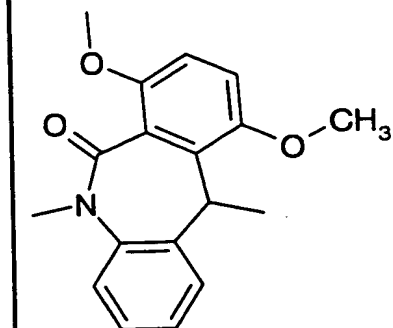
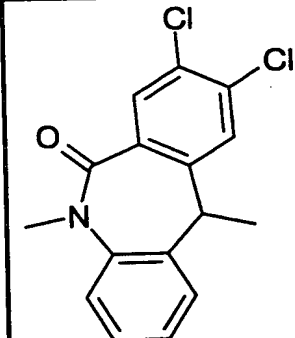
40

45



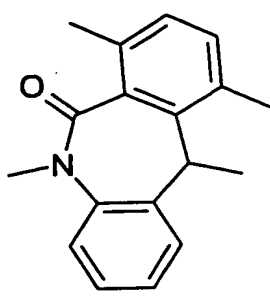
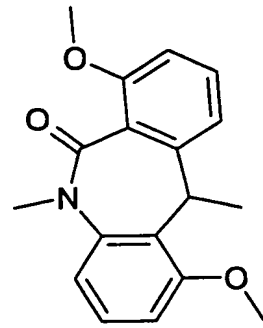
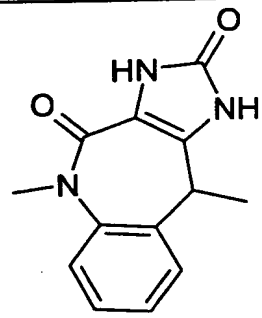
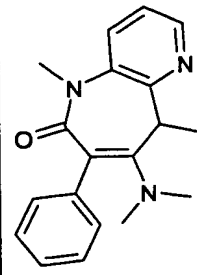
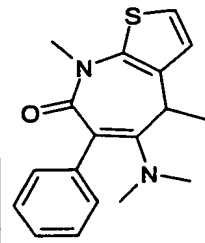
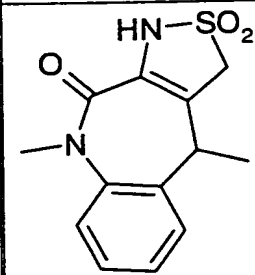
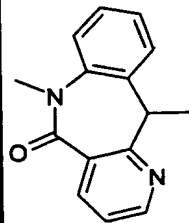
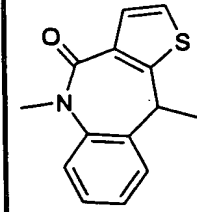
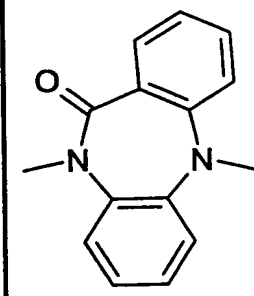
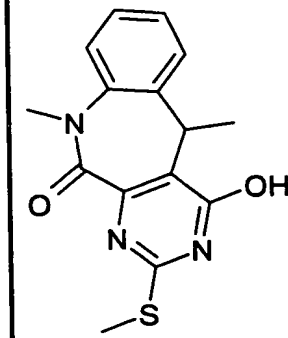


59

G =	Abkürzung	G =	Abkürzung
<div data-bbox="203 346 235 388">5</div> <div data-bbox="203 535 235 577">10</div> 	2mephec		8mephec
<div data-bbox="203 724 235 766">15</div> <div data-bbox="203 903 235 945">20</div> 	meophe		23dimephec
<div data-bbox="203 1081 235 1123">25</div> <div data-bbox="203 1270 235 1312">30</div> 	9clphec		78dimeophe
<div data-bbox="203 1449 235 1491">35</div> <div data-bbox="203 1638 235 1680">40</div> 	69dimeophe		78diclphec



60

	G =	Abkürzung	G =	Abkürzung
5		69dimephec		49dimeophec
10				
15		imon		dimepy
20				
25		dimethio		sulfo
30		pyphc		thioph
35				
40		pheaz		thiomet

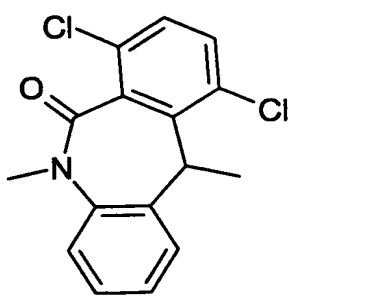
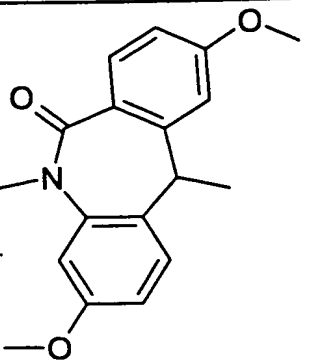
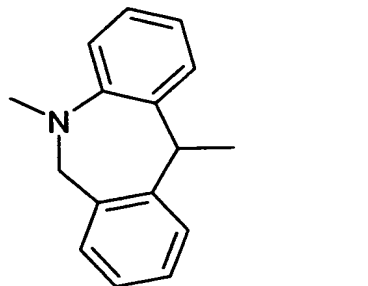
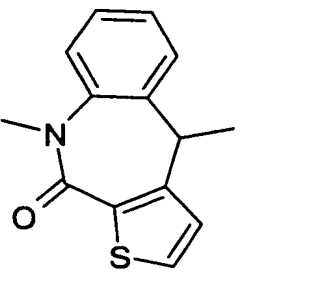
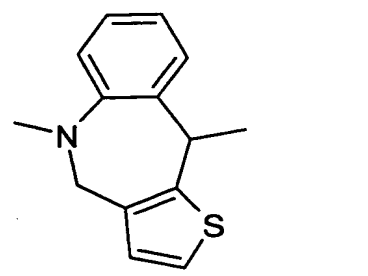
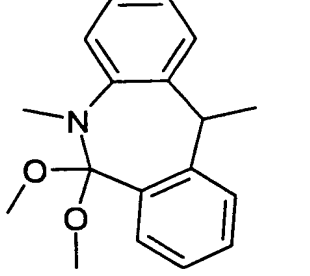
45





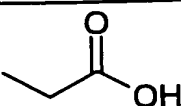
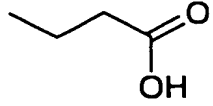
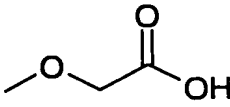
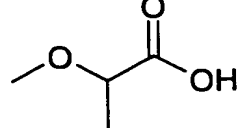
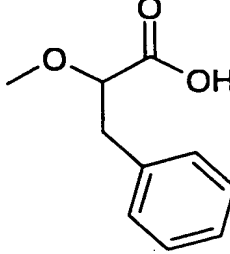
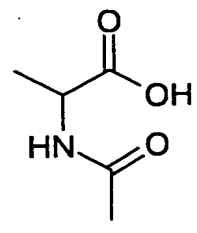
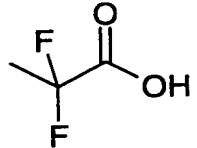
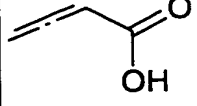
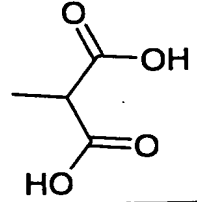


62

G =	Abkürzung	G =	Abkürzung
	cl2phec		27dimeophec
	deophec		thioph2
	deothioph		dmaphec

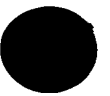




	L =	Abkürzung	L =	Abkürzung
5		es		ps
		gs		ms
10		pms		nes
15				
20		f2es		as
25		mals		

Verbindungen der allgemeinen Formel I und die zu ihrer Herstellung verwendeten Ausgangsstoffe lassen sich generell nach dem Fachmann bekannten Methoden der organischen Chemie herstellen, wie es in Standardwerken wie z.B. Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart, oder March "Advanced Organic Chemistry", 4th Edition, Wiley & Sons, beschrieben ist. Weitere Herstellungsmethoden sind auch in R. Labrock, "Comprehensive Organic Transformations", Weinheim 1989 beschrieben, insbesondere die Herstellung von Alkenen, Alkinen, Halogeniden, Aminen, Ethern, Alkoholen, Phenolen, Aldehyden, Ketonen, Nitrilen, Carbonsäuren, Estern, Amiden und Säurechloriden.

Die allgemeine Synthese von Verbindungen der Formel I, wobei A-E für B steht, ist in den Schemata 1-7 beschrieben. Sofern nicht anders angegeben sind sämtliche Ausgangsmaterialien und Reagenzien käuflich, oder lassen sich aus käuflich erhältlichen Vorprodukten nach gängigen Methoden herstellen.

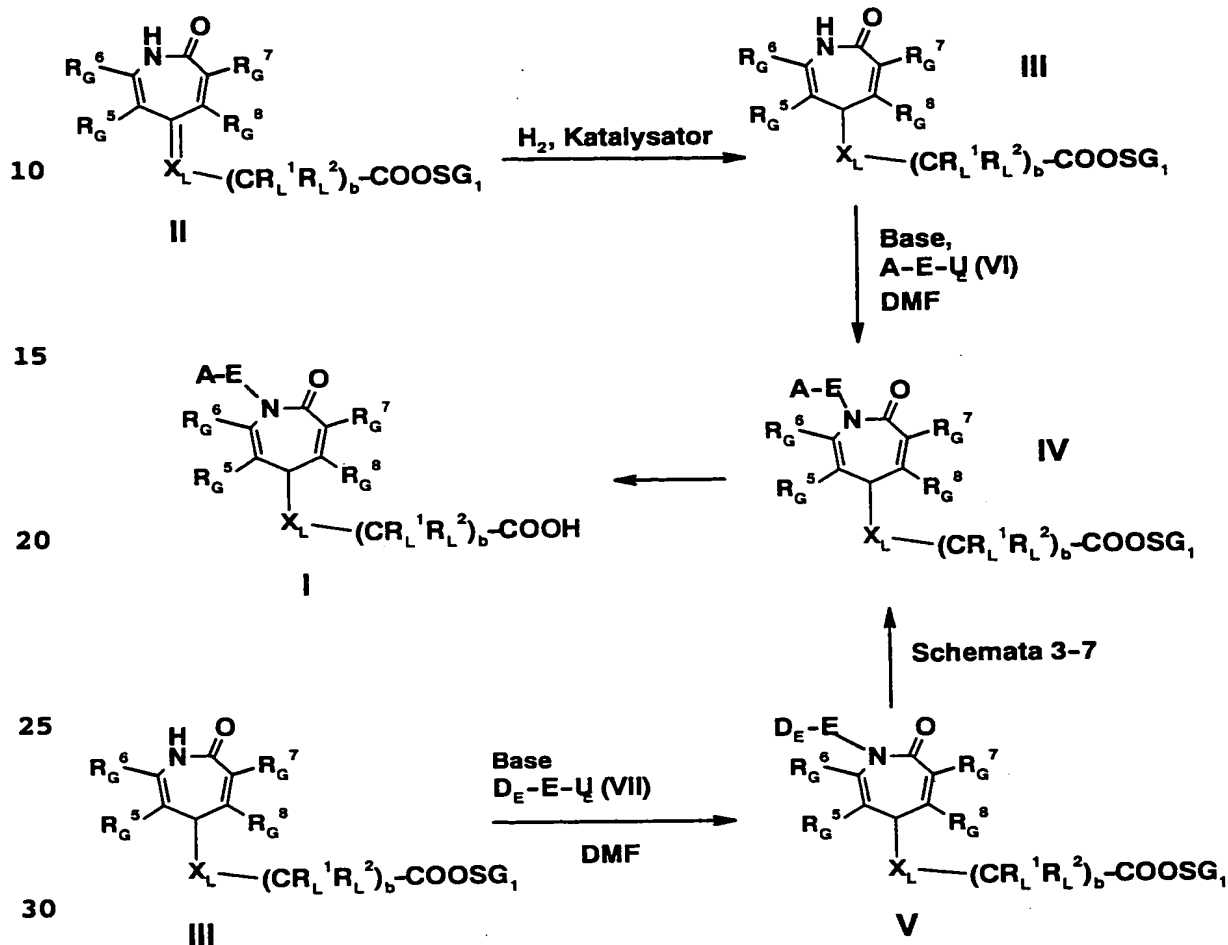


64

Schema 1 beschreibt allgemein den Aufbau von Verbindungen der Formel I.

Schema 1

5



Bausteine des Typs II (für  $X_G$  gleich CH) sind bekannt und lassen sich nach bekannten Methoden ausgehend von entsprechend substituierten oder anelierten 1H-Azepin-2,5-dionen darstellen, wie es exemplarisch z.B. in J. Med. Chem. 1986, 29, 1877-1888 oder DE 1568217 beschrieben ist. 1H-Azepin-2,5-dione, die zur Darstellung von Verbindungen des Typs I verwendet werden, sind entweder käuflich oder lassen sich gemäß folgender Publikationen darstellen:

40

5H-Dibenzo[b,e]azepin-6,11-dion bzw. substituierte Varianten nach J. Med. Chem. 1965, 8, 74, oder Gazz. Chim. Ital. 1953, 83, 533 und 1954, 84, 1135; 5H-Pyrido[3,2-c][1]benzazepin-5,11(6H)-dion nach Liebigs Ann. Chem. 1989, 469-476; 4H-Thieno[3,2-c][1]benzazepin-4,10(5H)-dion nach Eur. J. Med. Chem. Ther. 1981, 16, 391-398.



## 65

Die Umsetzung zu III wird durch Hydrierung der Doppelbindung unter Standardbedingungen durchgeführt. Dabei kann auch von an sich bekannten, hier nicht erwähnten Varianten Gebrauch gemacht werden. Bevorzugt wird die Hydrierung in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators, wie z.B. Pd auf Aktivkohle, Pt, PtO<sub>2</sub>, Rh auf Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0-150°C und einem Druck von 1-200 bar durchgeführt; der Zusatz einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Salzsäure kann vorteilhaft sein. Besonders bevorzugt ist die Hydrierung in Gegenwart von 5-10% Pd auf Aktivkohle.

Als Lösungsmittel können alle gängigen inerten Lösungsmittel verwendet werden wie beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Heptan, Petrolether, Toluol, Benzol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Methyl-tert.butylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan; Glycol-ether wie Ethylenglycolmonomethylether oder -monoethyl-ether, Ethylenglycoldimethylether; Ketone wie Aceton, Butanon; Amide wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid oder Acetamid; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Sulfolan; Pyridin, N-Methylpyrrolidon, 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon, Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Darstellung von Verbindungen des Typs IV erfolgt durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel A-E-U<sub>E</sub> (VI), wobei der Rest U<sub>E</sub> für eine übliche Abgangsgruppe steht, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder für einen, gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituierten Aryl- oder Alkylsulfonyloxy-Rest, wie beispielsweise Toluolsulfonyloxy, Trifluormethansulfonyloxy und Methylsulfonyloxy oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe.

Die Reaktion findet bevorzugt in einem inerten Lösungsmittel statt unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes III bewirkt, in einem Temperaturbereich von -40°C bis zum Siedepunkt des entsprechenden Lösungsmittels statt.

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, ein Alkoholat wie z.B. Natriummethanolat, Kaliumtert.butanolat, eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder Alkali-



## 66

amide wie Lithiumdiisopropylamid, Lithium-, Natrium- oder Kalium-bis-(trimethylsilyl)-amid dienen.

Abspaltung der Schutzgruppe SG1 nach Standardbedingungen

- 5 (s. unten) führt zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I. Für den Fall SG1 gleich C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Benzyl entsprechen die Verbindungen der allgemeinen Formel IV direkt den Verbindungen des Typs I.
- 10 Alternativ zu dieser Synthesestrategie lassen sich Verbindungen des Typs I auch über V als Zwischenprodukt herstellen, wobei auch hier Reaktionsbedingungen verwendet werden, wie sie dem Fachmann bekannt und in Standardwerken beschrieben sind. Die Herstellung der Verbindung V erfolgt durch Umsetzung von Verbindungen des
- 15 Typs III mit Verbindungen der allgemeinen Formel D<sub>E</sub>-E-U<sub>E</sub> (VII) unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die Darstellung von IV schon beschrieben wurden. U<sub>E</sub> steht für eine geeignete Abgangsgruppe, wie vorstehend beschrieben und D<sub>E</sub> für CN, oder eine geschützte Amino- oder Säurefunktion der allgemeinen Formel NSG<sub>3</sub>
- 20 oder COOSG<sub>2</sub>. Der Aufbau der Fragmente D<sub>E</sub>-E bzw. A-E erfolgt - abhängig von der eigentlichen Struktur von E - durch Abspaltung der Schutzgruppen und Ankopplung der restlichen Fragmente nach Standardmethoden, z.B. Amidkupplungen. Die Einführung von A erfolgt dann analog zu den in den Schemata 3-7 beschriebenen
- 25 Umsetzungen.

Verbindungen des Typs I, in denen X<sub>G</sub> für N steht, lassen sich gemäß Schema 2 herstellen.

30

35

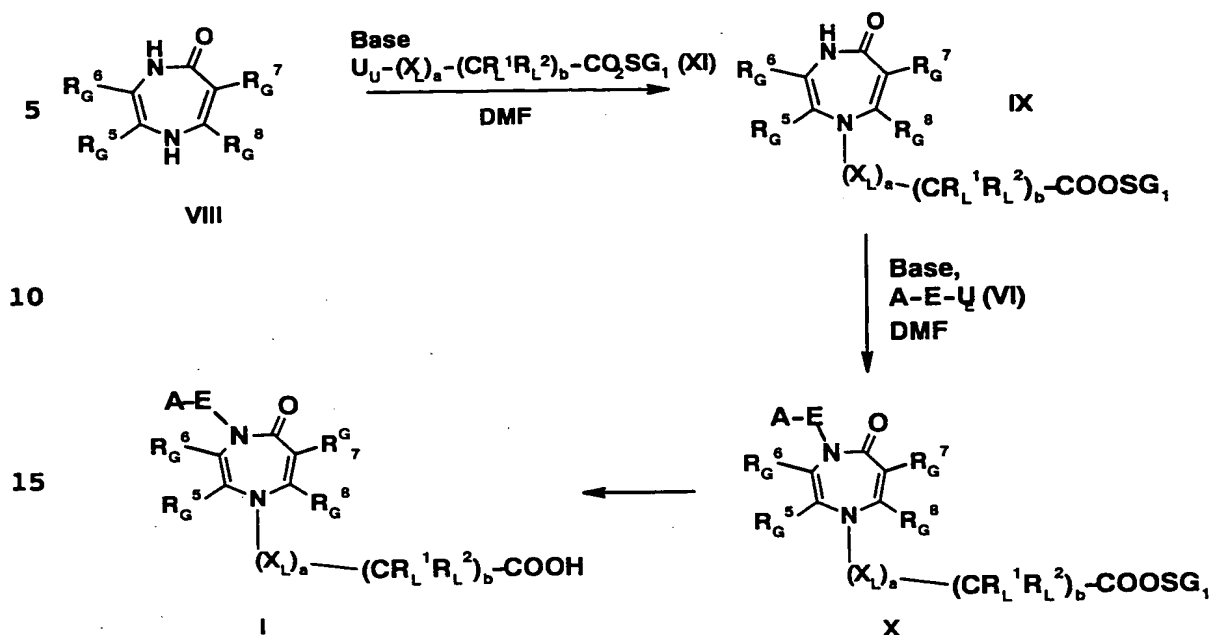
40

45





Schema 2



Ausgangspunkt der Synthese sind Verbindungen des Typs VIII, die entweder bekannt sind bzw. dem Fachmann nach bekannten Methoden zugänglich sind, wie es z.B. in Pharmazie 45 (8), 1990, 555-559 beschrieben ist. Alkylierung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI ( $U_U$  = übliche Abgangsgruppe, wie vorstehend für  $U_E$  beschrieben) unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die Herstellung von Substanzen des Typs IV beschrieben sind, führt zu IX. Die weiteren Umsetzungen zu I über X verlaufen analog Schema 1.

Die Kupplung der einzelnen Fragmente und die Abspaltung der Schutzgruppen kann nach bekannten Verfahren erfolgen (s. Larock, "Comprehensive Organic Transformations; Schutzgruppen: Greene und Wuts, T., "Protective Groups in Organic Synthesis", New York 1991), im Falle von Amidbindungen auch analog den Methoden der Peptidsynthese, wie in Standardwerken z.B. in Bodanszky "The Practice of Peptide Synthesis", 2nd Edition, Springer-Verlag 1994, und Bodanszky "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, beschrieben ist. Eine allgemeine Übersicht der gängigen Methoden zur Peptidsynthese und eine Auflistung geeigneter Reagenzien ist weiterhin zu finden in NOVABIOCHEM 1999 "Catalog and Peptide Synthesis Handbook".

Die genannten Amidkupplungen können mithilfe gängiger Kupplungsreagenzien unter Verwendung von geeignet geschützten Amino- und Carbonsäure-Derivaten durchgeführt werden. Eine andere Methode



besteht in der Verwendung voraktivierter Carbonsäure-Derivate, vorzugsweise von Carbonsäure-halogeniden, symmetrischen oder gemischten Anhydriden oder sogenannter Aktivester, die üblicherweise zur Acylierung von Aminen verwendet werden. Diese aktivierten Carbonsäure-Derivate können auch in-situ hergestellt werden. Die Kupplungen lassen sich in der Regel in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchführen, vorzugsweise einer organischen Base wie z.B. Triethylamin, Pyridin, Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin, Chinolin; auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats oder -hydrogencarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Caesiums kann günstig sein.

15 Die Reaktionszeit liegt je nach verwendeten Bedingungen zwischen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen -40°C und 140°C, vorzugsweise zwischen -20°C und 100°C.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Heptan, Petrolether, Toluol, Benzol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Methyl-tert.butylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan; Glycolether wie Ethylenglycolmonomethylether oder -monoethylether, Ethylenglycoldimethylether; Ketone wie Aceton, Butanon; Amide wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid oder Acetamid; Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Sulfolan; N-Methylpyrrolidon, 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon, Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat (Essigester); Wasser; oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

35 Als Schutzgruppen SG können alle dem Fachmann aus der Peptidsynthese bekannten und gängigen Schutzgruppen verwendet werden, wie sie auch in den oben genannten Standardwerken beschrieben sind.

40 Die Abspaltung der Schutzgruppen in den Verbindungen der Formel IV, V, VI und VII erfolgt ebenfalls nach Bedingungen, wie sie dem Fachmann bekannt sind und z.B. von Greene und Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Edition, Wiley & Sons, 1991, beschrieben sind.



Bei Schutzgruppen wie SG<sub>3</sub> handelt es sich um sogenannte N-terminale Aminoschutzgruppen; bevorzugt sind hier Boc, Fmoc, Benzyloxycarbonyl (Z), Acetyl oder Mtr.

- 5 SG<sub>1</sub> und SG<sub>2</sub> stehen für sogenannte C-terminale Hydroxyschutzgruppen, bevorzugt sind hier C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl wie z.B. Methyl, Ethyl, tert-Butyl, oder auch Benzyl oder Trityl, oder auch polymer gebundene Schutzgruppen in Form der handelsüblichen Polystyrol-Harze wie z.B. 2-Chlortritylchloridharz oder Wang-Harz
- 10 (Fa. Bachem, Fa. Novabiochem).

- Die Abspaltung säurelabiler Schutzgruppen (z.B. Boc, tert-Butyl, Mtr, Trityl) kann - je nach verwendeter Schutzgruppe - mit organischen Säuren wie Trifluoressigsäure (TFA), Trichloressigsäure, Perchlorsäure, Trifluorethanol; aber auch anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure erfolgen, wobei die Säuren generell im Überschuß eingesetzt werden. Im Falle von Trityl kann der Zusatz von Thiolen wie z.B. Thioanisol oder Thiophenol vorteilhaft sein.
- 15 Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische Lösungsmittel, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure; Ether wie THF oder Dioxan; Amide wie DMF oder Dimethylacetamid; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie
- 20 Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Isopropanol; oder Wasser. Es kommen auch Gemische der genannten Lösungsmittel in Frage.

- Die Reaktionstemperatur für diese Umsetzungen liegt zwischen 10°C und 50°C, vorzugsweise arbeitet man in einem Bereich zwischen 0°C
- 30 und 30°C.

- Basenlabile Schutzgruppen wie Fmoc werden durch Behandlung mit organischen Aminen wie Dimethylamin, Diethylamin, Morpholin, Piperidin als 5-50% Lösungen in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oder DMF gespalten. Die
- 35 Reaktionstemperatur für diese Umsetzungen liegt zwischen 10°C und 50°C, vorzugsweise arbeitet man in einem Bereich zwischen 0°C und 30°C.

- Säureschutzgruppen wie Methyl oder Ethyl werden bevorzugt durch
- 40 basische Hydrolyse in einem inerten Lösungsmittel gespalten. Als Basen werden bevorzugt Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide, vorzugsweise NaOH, KOH oder LiOH verwendet;

- als Lösungsmittel kommen alle gängigen inerten Lösungsmittel wie
- 45 z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Heptan, Petrolether, Toluol, Benzol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform,

\_\_\_\_\_



## 70

Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Methyl-tert.butylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan; Glycolether wie Ethylenglycolmonomethylether oder -monoethylether, Ethylen-glycol-dimethylether; Ketone wie Aceton, Butanon; Amide wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid oder Acetamid; Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Sulfolan; ; N-Methylpyrrolidon, 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-Di-methyl-2-imidazolidinon; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitro-benzol; Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel zum Einsatz. Der Zusatz eines Phasen-transferkatalysators kann -je nach verwendetem Lösungsmittel bzw. -gemischs von Vorteil sein. Die Reaktionstemperatur für diese Umsetzungen liegt generell zwischen -10°C und 100°C.

Hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppen wie Benzyloxycarbonyl (Z) oder Benzyl können z.B. durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Katalysators (z.B. eines Edelmetall-katalysators auf Aktivkohle als Träger) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich die oben angegebenen, insbesondere Alkohole wie Methanol, Ethanol; Amide wie DMF oder Dimethylacetamid; Ester wie Ethylacetat. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei einem Druck von 1 bis 200 bar und Temperaturen zwischen 0°C und 100°C durchgeführt; der Zusatz einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Salzsäure kann vorteilhaft sein. Als Katalysator wird bevorzugt 5 bis 10 % Pd auf Aktivkohle verwendet.

Der Aufbau von Bausteinen des Typs E erfolgt generell nach dem Fachmann bekannten Methoden; die verwendeten Bausteine sind entweder käuflich oder nach literaturbekannten Methoden zugänglich. Die Synthese einiger dieser Bausteine ist exemplarisch im experimentellen Teil beschrieben.

Für den Fall, daß die in den Verbindungen des Typs V und VI enthaltenden Fragmente  $Q_E$  bzw.  $X_E$  für einen Hetaryl-Rest stehen, so kann der Rest E über Verbindungen des Typs VI-VII ausgehend von Amino-Hetarylcarbonsäuren, Amino-Hetarylcarbonsäureestern bzw. Nitrilen nach dem Fachmann bekannten und beschriebenen Methoden aufgebaut werden. Eine Vielzahl Herstellungsmethoden sind in Houben-Weyls "Methoden der organischen Chemie" ausführlich beschrieben (Bd. E6: Furane, Thiophene, Pyrrole, Indole, Benzothiophene, -furane, -pyrrole; Bd. E7: Chinoline, Pyridine, Bd. E8: Isoxazole, Oxazole, Thiazole, Pyrazole, Imidazole und deren benzoannellierte Vertreter, sowie Oxadiazole, Thiadiazole und Triazole; Bd. E9: Pyridazine, Pyrimidine, Triazine, Azepine und deren benzoannellierte Vertreter sowie Purine). Auch die Ver-





knüpfung dieser Fragmente zu E kann, je nach Struktur von E, über die Amino- oder Säurefunktion nach Methoden erfolgen, die dem Fachmann bekannt sind.

5 Entsprechende Hetaryl-Derivate sind entweder käuflich oder analog den folgenden Publikationen herstellbar:

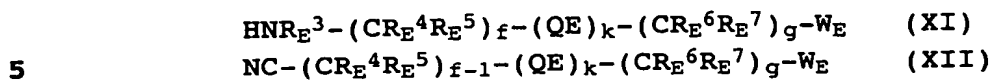
- 5-(Aminomethyl)-2-pyridinecarbonitril nach WO 95/25426,  
5-(Aminomethyl)-3-thiophene-carbonitril nach WO 98/06741,  
10 5-(Aminomethyl)-2-thiophenecarbonitril in WO 95/23609,  
2-(Aminomethyl)-1,3-thiazole-4-carbonitril analog zu WO 98/06741,  
3-Oxo-5-isoindolin-carbonsäure nach WO 97/37655,  
3-Amino-2-pyrrolidon nach WO 98/44797,  
Spirocyclen wie [8-(Aminomethyl)-2-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-3-en-  
15 4-yl]acetat und [7-(aminomethyl)-2-oxa-3-azaspiro[4.4]non-3-en-  
4-yl]acetat nach WO 97/33887,  
[5-(2-Aminoalkyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]carbonsäure bzw.  
-acetat, [3-(2-Aminoalkyl)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbosäure  
bzw. acetat nach WO 96/37492,  
20 1-(3-Aminoalkyl)-1H-indazole-5-carbonsäure nach WO 97/23480;  
2-Amino-1,3-thiazol-5-carbonsäureethylester in Kushner et al.,  
J. Org. Chem. 1948, 13, 834ff;  
2-Amino-4-pyridincarbonsäuremethylester in Podany et al.,  
J. Org. Chem. 1986, 51, 2988-2994;  
25 5-Amino-3-pyridincarbonsäuremethylester in Hawkins et al.,  
J. Org. Chem. 1949, 14, 328-332;  
4-Amino-2-pyrimidincarbonsäuremethylester in DE 2848912,  
6-Amino-4-pyrimidin-carbonsäuremethylester in Zh. Org. Khim.  
1981, 17, 312-317;  
30 5-Amino-1,3-thiazol-2-carbonsäureethylester in Adams et al.,  
J. Chem. Soc. 1956, 1870-1873;  
4-(Aminomethyl)-2-thiophencarbonsäuremethylester in Peschke  
et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 1969-1972;  
2-Amino-1,3-oxazol-4-carbonsäure in Foulis et al., J. Med. Chem.  
35 1971, 14, 1075-1077;  
4-Aminopyridin-2-carbonsäuremethylester in Mostier et al.,  
J. Org. Chem. 1955, 20, 283-285; 2-Amino-pyrimidin-3-carbonsäure-  
methylester in Liebigs Ann. Chem. 1965, 209-211;  
5-Amino-1,3,4-thiadiazol-5-carbonsäure in Liebigs Ann. Chim.  
40 1963, 3;  
5-Amino-1,3,4-triazol-5-carbonsäure in US 3023210;  
4-Aminopyrrol-2-carbonsäure in J. Med. Chem. 1983, 26, 1042;  
1-Methyl-3-aminopyrazol-5-carbonsäure in Acta Chem. Scand. 1990,  
44, 74;  
45 1-Methyl-5-amino-3-carbonsäure in Lee et al., J. Org. Chem. 1989,  
54, 428.

1

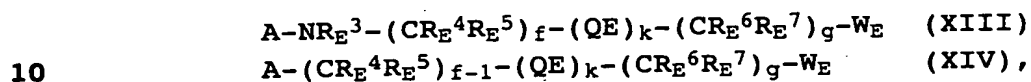
---



Die Überführung von Verbindungen der allgemeinen Formel XI und XII



in Verbindungen der allgemeinen Formel:



wobei  $\text{W}_E$   $\text{COOSG}_2$  oder  $\text{NSG}_3$  bedeutet,

15 kann nach dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen, die z.B. in WO 97/08145 beschrieben sind. Diese Bausteine können dann entweder direkt - im Fall der entsprechenden freien Amine bzw. Carbonsäuren - oder nach Abspaltung der Schutzgruppen- zu Verbindungen der allgemeinen Formel I (Schema 1) umgesetzt werden.

20 Prinzipiell kann A jedoch auch, wie in Schema 1 beschrieben, in Verbindungen des Typs V eingeführt werden, wobei die angeführten Reaktionsbedingungen genauso wie hier nicht beschriebene Varianten zum Einsatz kommen können.

25 In den Schemata 3-7 sind eine Reihe der Methoden zur Einführung von A exemplarisch beschrieben, wobei jeweils Reaktionsbedingungen verwendet wurden, wie sie für die jeweiligen Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann auch von an sich bekannten, hier nicht erwähnten Varianten Gebrauch gemacht werden.

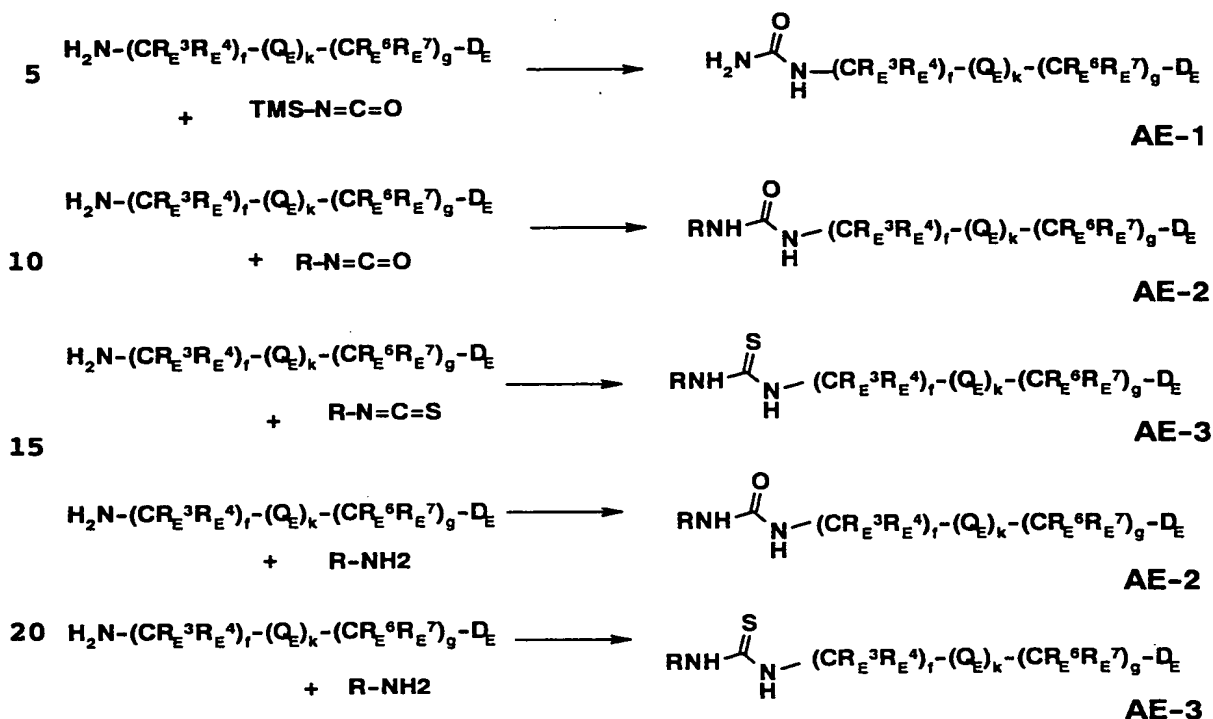
30

35

40

45

## Schema 3



25 Harnstoffe bzw. Thioharnstoffe (AE-1 bis AE-3) lassen sich nach gängigen Methoden der organischen Chemie herstellen, z.B. durch Umsetzung eines Isocyanats bzw. eines Thioisocyanats mit einem Amin, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel unter Erwärmen (Houben-Weyl Band VIII, 157ff.) (Schema 3).

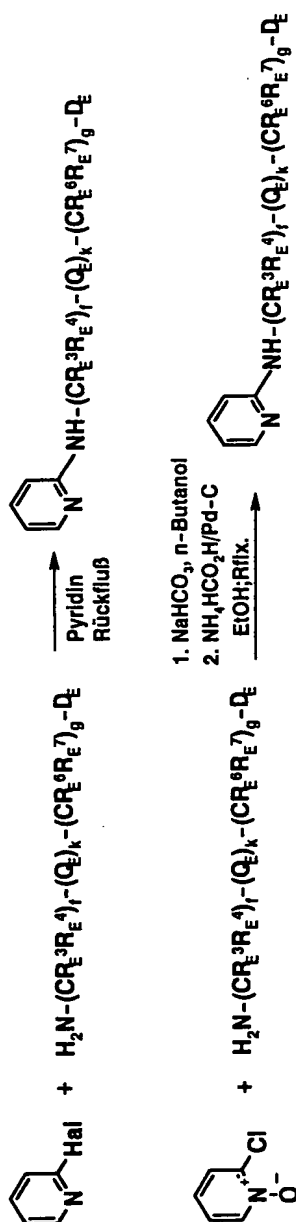
30

Schema 4 zeigt beispielhaft die Darstellung von Verbindungen des Typs AE-4, wie es z.B. von Blakemoore et al. in Eur. J. Med. Chem. 1987 (22) 2, 91-100, oder von Misra et al. in Bioorg. Med. Chem. Lett. 1994 4 (18), 2165-2170 beschrieben ist.

40

45

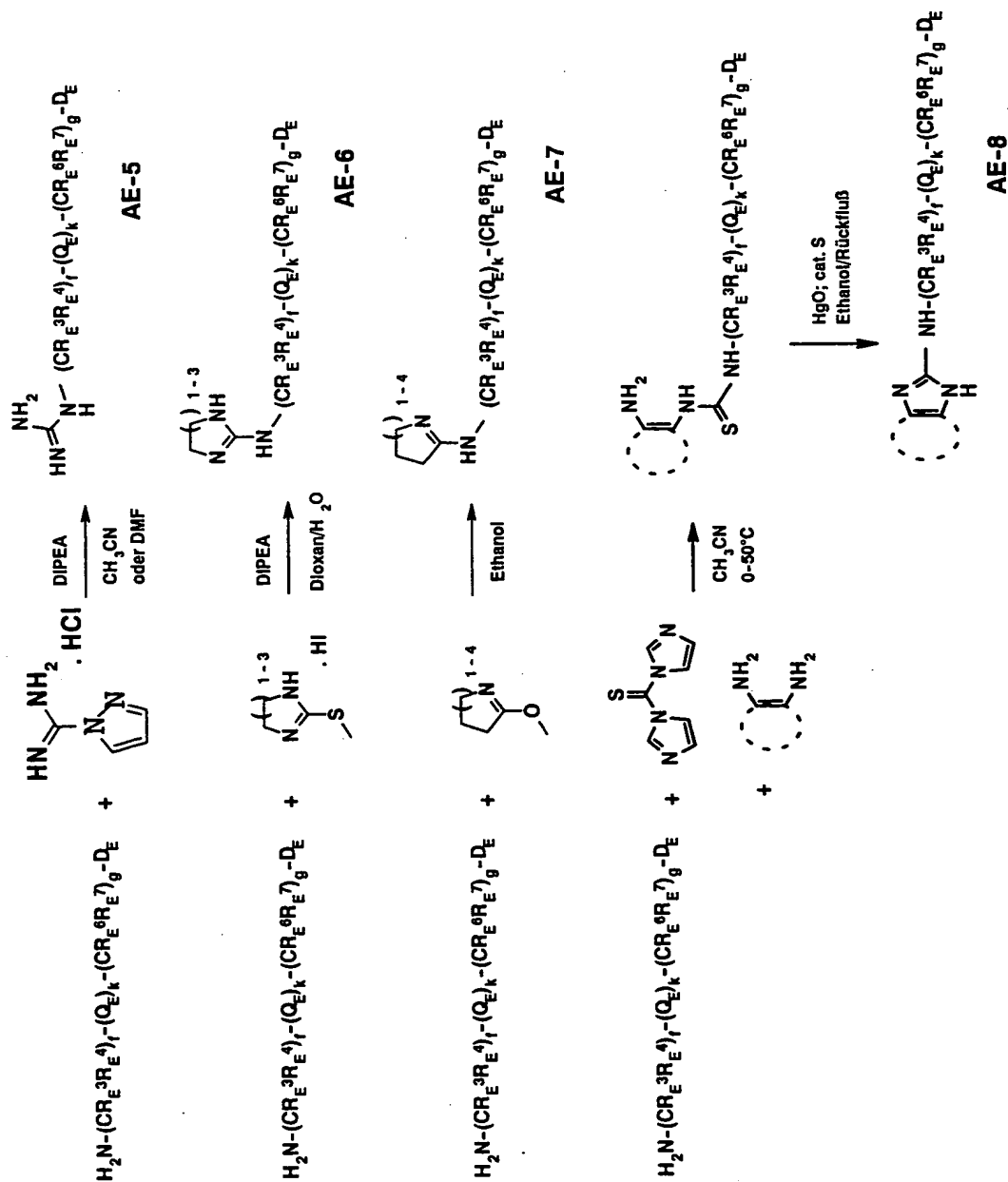
Schema 4



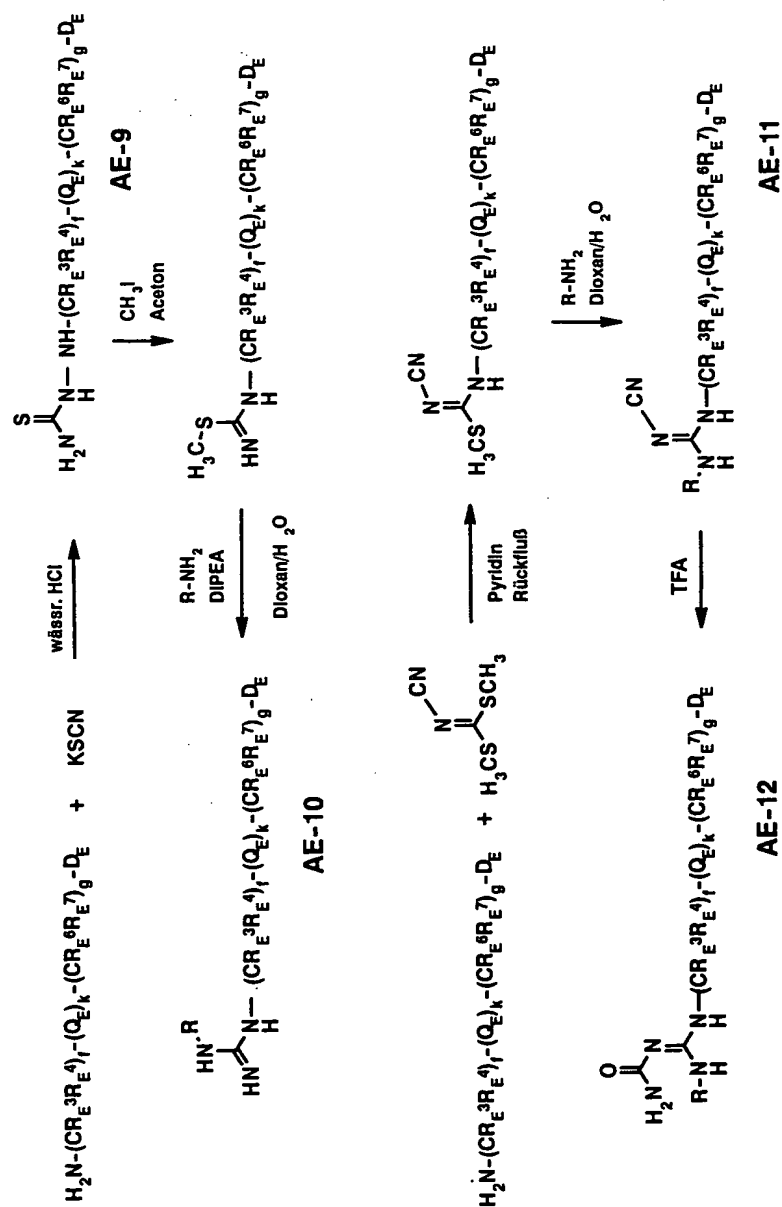
## AE-4

Unsubstituierte oder cycl. Guanidin-Derivate der allgemeinen Formel AE-5 und AE-6 lassen sich mittels käuflicher oder einfach zugänglichen Reagenzien herstellen, wie z.B. in Synlett 1990, 745, J. Org. Chem. 1992, 57, 2497, Bioorg. Med. Chem. 1996, 6, 1185-1208; Bioorg. Med. Chem. 1998, 1185, oder Synth. Comm. 1998, 28, 741-746, beschrieben.

Schema 5

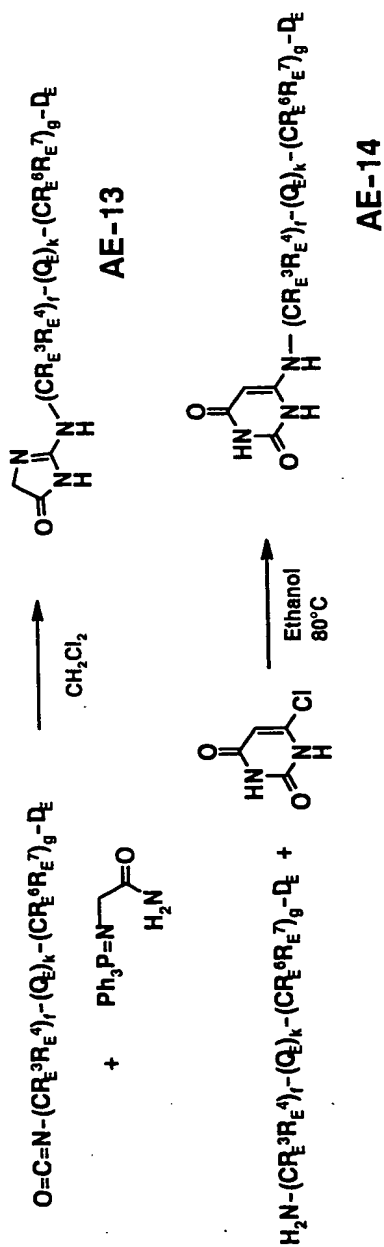


Sch ma 5 Fortsetzung



Die Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel AE-7 kann analog zu US 3,202,660, Verbindungen der Formel AE-9, AE-10, AE-11 und AE-12 analog zu WO 97/08145 erfolgen. Verbindungen der Formel AE-8 lassen sich, wie in Schema 6 gezeigt, z.B. gemäß der von Perkins et al., Tetrahedron Lett. 1999, 40, 1103-1106, beschriebenen Methode herstellen. Schema 6 gibt eine Übersicht über die Synthese der genannten Verbindungen:

## Schema 6



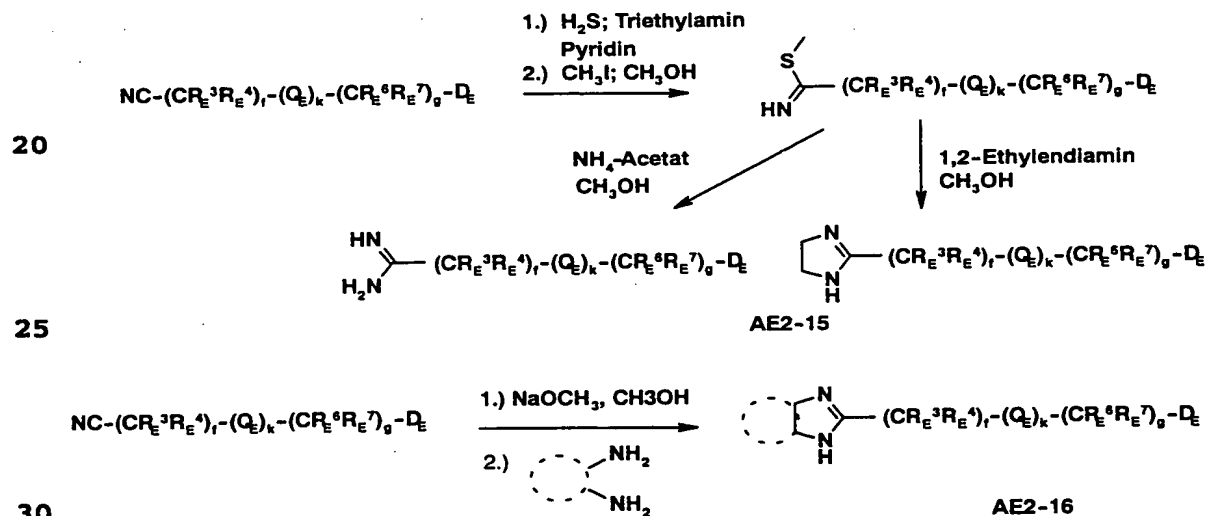


Verbindungen der allgemeinen Formel AE-13 lassen sich analog zu Froeyen et al., Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 1991, 63, 283-293, AE-14 analog zu Yoneda et al., Heterocycles 1998, 15 N°-1, Spec. Issue, 341-344 (Schema 7) herstellen. Die Darstellung entsprechender Verbindungen kann auch analog WO 97/36859 erfolgen.

Verbindungen der allgemeinen Formel AE-15 lassen sich wie in Synthesis 1981, 963-965 bzw. Synth. Comm. 1997, 27 (15), 2701-2707, AE-16 analog zu J. Org. Chem. 1991, 56 (6), 2260-2262 herstellen (Schema 7).

Schema 7

15



Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung des Strukturelements der Formel  $\text{I}_{\text{GL}}$

-G-L

 $\text{I}_{\text{GL}}$ 

zur Herstellung von Verbindungen, die an Integrinrezeptoren binden.

Weiterhin betrifft die Erfindung Arzneimittel, enthaltend das Strukturelement der Formel  $\text{I}_{\text{GL}}$ .

Die Erfindung betrifft ferner Arzneimittelzubereitungen zur peroralen und parenteralen Anwendung, enthaltend neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens eine Verbindung der Formel I.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabreicht werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

10 Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht  
15 bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees,  
20 Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln,  
25 Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

30 Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten. Die Verbindungen der Formel I können zur Behandlung von humanen und tierischen Krankheiten verwendet werden. Die Verbindungen der Formel I binden an Integrinrezeptoren. Sie eignen  
35 sich deshalb vorzugsweise als Integrin-Rezeptorliganden und zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten in denen eine Integrinrezeptor involviert ist.

40 Vorzugsweise können sie zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten verwendet werden, bei denen beispielsweise die Wechselwirkung zwischen Integrinen und ihren natürlichen Liganden überhöht ist.

Bevorzugt binden die Verbindungen der Formel I an den  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptor und können somit besonders bevorzugt als Liganden des  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors und zur Behandlung von Krankheiten, in die der  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptor involviert ist, verwendet werden.

5

Vorzugsweise können sie zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten verwendet werden, bei denen beispielsweise die Wechselwirkung zwischen dem  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptor und seinen natürlichen Liganden überhöht ist.

10

Die Verbindungen der Formel I werden bevorzugt zur Beeinflussung von Stoffwechselvorgängen oder Regulationsmechanismen verwendet die bestimmten Krankheiten zugrunde liegen, wie beispielsweise die Inhibierung der Angiogenese oder zur Behandlung folgender

15 Krankheiten verwendet:

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose, Restenose nach Gefäßverletzung, und Angioplastie (Neointimabildung, Glattmuskulzellmigration und Proliferation),

20

akutes Nierenversagen,

Angiogenese-assoziierte Mikroangiopathien wie beispielsweise diabetische Retinopathie oder rheumatische Arthritis,

25

Blutplättchen vermittelter Gefäßverschluß, arterielle Thrombose,

Schlaganfall, Reperfusionsschäden nach Myokardinfarkt oder Schlaganfall,

30

Krebserkrankungen, wie beispielsweise bei der Tumormetastasierung oder beim Tumorwachstum (tumorinduzierte Angiogenese),

Osteoporose (Knochenresorption nach Proliferation, Chemotaxis

35 und Adhäsion von Osteoclasten an Knochenmatrix),

Bluthochdruck, Psoriasis, Hyperparathyroismus, Paget'sche Erkrankung, maligne Hypercalcämie, metastatische osteolytische Läsionen, Entzündung, Wundheilung, Herzinsuffizienz, CHF, sowie

40 bei

anti-viraler, anti-parasitärer oder anti-bakterieller Therapie und Prophylaxe (Adhäsion und Internalisierung).

45 Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, wobei die Auswahl dieser Beispiele nicht limitierend ist.

## I. Synthesebeispiele

## I.A Vorstufen

## 5 Darstellung der Bausteine

(E,Z)-Methyl-[5-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-6-oxo-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-ylidene]acetat (1)

- 10 Zu einer Suspension von 4,7 g NaH (60 %; entölt mit n-Pentan) in 400 ml DMF wurde bei 0°C eine Lösung von (E,Z)-Methyl-6-oxo-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden)acetat (27 g, 96,7 mmol) in 100 ml DMF zugetropft und zur vollständigen Bildung des Anions ca. 30 min. gerührt. Anschließend wurde Bromessigsäuretert.-butylester (18,9 g, 96,7 mmol) zugesetzt und ca. 1,5 h bei 0°C nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung mit wäbr. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt, aufkonzentriert, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Trocknen und Einengen der CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase ergaben 40,5 g Festkörper, die anschließend mit
- 20 Pentan verrührt und bei 30°C im Vakuum getrocknet wurden.

31,6 g; ESI-MS [M - tBu + H<sup>+</sup>] = 338;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) E/Z-Gemisch: δ (ppm) 7,65-7,1 (m, 8H), 6,3/6,25 (s, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

25

Methyl-[5-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl]acetat (2)

- (E, Z)-Methyl-[5-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-6-oxo-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-ylidene]acetat 1 (41 g, 104,2 mmol) wurde in 1l CH<sub>3</sub>OH/Ethylacetat 1:1 aufgenommen, mit 3,1 g Katalysator (10 % Pd auf Kohle) versetzt, und die Mischung 21 h lang bei 50°C und einem Druck von 120 bar hydriert. Filtration über Celite, Waschen mit CH<sub>3</sub>OH und Eindampfen der vereinigten Phasen
- 35 ergaben 41,1 g des Hydrierproduktes als weißen Schaum.

ESI-MS [M - tBu + H<sup>+</sup>] = 340,05;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 270 MHz) Diastereomerengemisch: δ (ppm) 7,70-7,1 (m, 8H), 4,8-4,6 (m, 3H), 3,65/3,35 (s, 3H), 3,05 (m, 2H),

40 1,5/1,45 (s, 9H).

[11-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-yl]acetat (3)

- 45 Methyl-[5-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl]acetat 2 (30,5 g, 77,5 mmol) wurden in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, bei 0°C mit 150 ml TFA versetzt und

ca. 1 h bei 0°C und dann bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung eingedampft, 2x mit Toluol versetzt und erneut eingedampft. Als Rohprodukt wurden 33,6 g eines gelblichen Öls erhalten, Kristallisation aus Aceton ergab 14,8 g weißen Festkörper.

ESI-MS  $[M+H^+] = 340$ ;

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) Diastereomerengemisch:  $\delta$  (ppm) 7,7-7,05 (m, 8H), 4,85-4,6 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,6/3,45 (s, 3H),  
10 3,3 (m, 1H), 3,1/3,05 (dd, 1H).

tert.-Butyl-(6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)-  
acetat (4)

15 a) (E,Z)-Methyl-(6-oxo-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden)acetat (62 g, 279,2 mmol) wurden in 1,8 l Dioxan mit 3,2 g Pd (10 % auf Kohle) bei 60°C und 130 bar 60 h lang hydriert. Filtration über Celite und Einengen des Filtrats ergaben 62,3 g weiße Festkörper, die anschließend mit  
20 n-Pentan verrührt wurden.

58,7 g; ESI-MS  $[M+H^+] = 282$ ;

b) Methyl-(6-oxo-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)acetat  
25 (25 g, 88,7 mmol) wurden in 145 ml Dioxan/H<sub>2</sub>O 4:1 gelöst, 4,98 g KOH zugegeben und auf Rückfluß erhitzt. Nach 2 h wurden erneut 2,5 g KOH zugesetzt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionsmischung aufkonzentriert, mit H<sub>2</sub>O versetzt, mit 2n HCl ein pH von 2 eingestellt und anschließend  
30 2x mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mit n-Pentan verrührt und getrocknet.

35 21,5 g, ESI-MS  $[M+H^+] = 268,05$

c) (6-Oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)acetat  
(18,8 g; 70,34 mmol) wurden in 80 ml Benzol suspendiert und auf Rückfluß erhitzt. Über einen Zeitraum von 1 h wurden  
40 5,3 eq. Dimethylformamid-di-tert.butylacetal (75,9 g) zuge-  
tropft. Nach beendeter Reaktion wurde eingedampft, der Rück-  
stand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit NaHCO<sub>3</sub>- und ges. NaCl-Lsg.  
gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der so erhaltene braune  
45 Feststoff wurde durch Verrühren mit Methyl-tert. Butylether  
gereinigt.

26,9 g; ESI-MS  $[M-tBu+H^+] = 268,05$ ;

$^1\text{H}$ -NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ ): d (ppm) 10,55 (s, 1H), 7,8-7,0 (m, 8H), 4,35 (m, 1H), 2,75 (d, 2H), 1,2 (s, 9H).

5 Ethyl-3-[11-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]az-epin-5-yl]propanoate (5)

tert-Butyl-(6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)acetat  
4 (2 g, 6,18 mmol) wurde in 25 ml trockenem DMF gelöst, bei 10°C  
10 2,1 eq. K<sub>OT</sub>Bu (1,5 g) zugesetzt und ca. 20 min. nachgerührt.  
Anschließend wurden bei RT 2,5 g Brompropionsäureethyl-ester  
zugetropft, 1 h bei RT nachgerührt, und erneut K<sub>OT</sub>Bu (0,2 g)  
und Brompropionsäure-ethyl-ester (0,8 g) zugegeben. Nach weiteren  
2 h wurde die Mischung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen,  
15 getrocknet und eingeeengt. Chromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/  
CH<sub>3</sub>OH 1 bis 25 %) ergab 1,2 g des gewünschten Produkts und 2,0 g  
nicht umgesetztes Edukt.

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 424,15

20

3-[11-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]az-epin-5-yl]propanoate (6)

Ethyl-3-[11-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-di-  
25 benzo[b,e]az-epin-5-yl]propanoate 5 (2,55 g, 6,02 mmol) wurde in  
15 ml Dioxan/H<sub>2</sub>O 2:1 gelöst, 0,17 g LiOH zugesetzt und bei RT  
gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde mit 2n HCl angesäuert, mit  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt, mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und ein-  
geengt.

30

2,35 g; ESI-MS [M-tBu+H<sup>+</sup>] = 340,15;

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) Diastereomerenmisch: d (ppm) 7,75-7,05  
(m, 8H), 4,8-3,8 (m, 3H), 3,5-3,1 (m, überlagert mit H<sub>2</sub>O), 2,75  
(m, 2H), 1,3/1,2 (s, 9H).

35

tert-Butyl [6-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-3-pyridinyl]methyl-  
carbamate (7)

a) 4-(Aminomethyl)benzonitril (50 g; 295 mmol; Herstellung nach  
40 WO 96/25426) wurde in 800 ml THF vorgelegt, nacheinander  
114,3 g DIPEA, 18 g DMAP und 64,4 g Ditert.butyl-carbonat  
gelöst in 70 ml THF- zugesetzt und ca. 48 h bei RT gerührt.  
Die Mischung wurde eingeeengt, der Rückstand mit 600 ml Ethyl-  
acetat versetzt und 3x mit 100 ml 20 % Citronensäure-, 2x mit  
45 100 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>- und 1x 100 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen.

Nach Einengen der org. Phase wurde der Rückstand aus 150 ml Diisopropylether kristallisiert, abgesaugt und getrocknet.

- b) Zu tert-Butyl 4-cyanobenzylcarbammat (5 g; 21,43 mmol) in 300 ml CH<sub>3</sub>OH wurden 3,66 ml einer 30 % NaOCH<sub>3</sub>-Lsg. gegeben und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2,62 g 1,2-Ethylendiamin-bis-hydrochlorid wurde über Nacht weitergerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingedampft, der erhaltene Rückstand mit einer Mischung aus 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 1 ml CH<sub>3</sub>OH verrührt, vom Rückstand abgesaugt und das Filtrat erneut eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in 100 ml H<sub>2</sub>O aufgenommen, 2x mit 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, und die wäbr. Phase dann lyophilisiert.

5,34 g; ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 277,1;  
<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) d (ppm) 11,05 (s, breit, 1H), 8,75 (m 1H), 8,25 (m 1H), 7,95 (m 1H), 7,65 (m 1H), 4,30 (m, 2H), 3,85 (s, 4H), 1,35 (s, 9H).

- Das zur weiteren Umsetzung benötigte Amin wurde durch Abspaltung der Boc-Gruppe mit TFA (unter Standardbedingungen) erhalten; die isolierten TFA-Salze wurden dann direkt in den entsprechenden Kupplungen eingesetzt.

25 tert-Butyl 1H-Benzimidazol-2-ylmethylcarbammat (8)

- Zu tert-Butylcyanomethylcarbammat (3 g; 19,21 mmol) in 20 ml CH<sub>3</sub>OH wurden 3,32 g einer 30 % NaOCH<sub>3</sub>-Lsg. gegeben und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 3,4 g g 1,2-Phenylendiamin-bis-hydrochlorid wurde über Nacht weitergerührt, dann die Reaktionsmischung auf 100 ml H<sub>2</sub>O gegeben, filtriert und der so erhaltene Feststoff im Vakuum getrocknet.

3,45 g; ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 248,15;  
<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) d (ppm) 12,60 (s, 1H), 7,30-7,15 (m 3H), 7,05 (m 2H), 4,15 (d, 2H), 1,29 (s, 9H).

- Das zur weiteren Umsetzung benötigte Amin wurde durch Abspaltung der Boc-Gruppe mit TFA (unter Standardbedingungen) erhalten; die isolierten TFA-Salze wurden dann direkt in den entsprechenden den Kupplungen eingesetzt.

tert-Butyl 3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylmethylcarbammat (9)

- Eine Mischung aus tert-Butylcyanomethylcarbammat (1,61 g; 10 mmol), 2,3-Diaminopyridin (0,56 g; 5 mmol), N-Acetyl-Cystein (1,68 g; 10 mmol) in 10 ml CH<sub>3</sub>OH wurde für 89 h auf 50°C erhitzt.

Anschließend wurde eingeeengt, der Rückstand in wenig CH<sub>3</sub>OH aufgenommen und über sauren Ionenaustauscher (Acetat auf polymeren Träger) filtriert. Erneutes Einengen und Chromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 5 %) ergaben 1,09 g des gewünschten Produkts;

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 249,15

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,30 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,45 (m, breit, 1H), 7,20 (m 1H), 4,40 (d, 2H), 1,0 (s, 9H).

10

Das zur weiteren Umsetzung benötigte Amin wurde durch Abspaltung der Boc-Gruppe mit TFA (unter Standardbedingungen) erhalten; die isolierten TFA-Salze wurden dann direkt in den entsprechenden den Kupplungen eingesetzt.

15

[1-(3-Pyridinyl)-4-piperidinyl]methanamin (10)

a) tert.-Butyloxycarbonyl-4-(aminomethyl)-1-piperidin (14 g; 65,33 mmol; Darstellung nach Prugh et al., Synthetic Communications 22 (16), 2361-2365 (1992)) wurde in 50 ml THF gelöst, bei 5°C N-Methylmorpholin (6,6 g) und Chlorameisensäurebenzylester (12,6 g) zugesetzt und ca. 2 h lang nachgerührt. Die Mischung wurde eingeeengt, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und

20

25

filtriert. Nach dem Einengen verblieben 23,5 g eines gelben Öls, das aus Methyl-tert.butylether kristallisiert wurde.

18 g; ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 293,15

30 b) Zu tert.-Butyloxycarbonyl-4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-methyl)-1-piperidin 10a (15 g; 43,05 mmol) in 125 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde bei 0°C 25 ml TFA gegeben, 20 min. bei 10°C und dann bei RT gerührt. Einengen der Mischung und Kristallisation des erhaltenen Rückstands aus Diethylether ergaben 14,5 g

35

des freien Amins als TFA-Salz (ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 249,25; Smp.: 109-110°C).

5 g des TFA-Salzes und 2,79 g Ethyldiisopropylamin (DIPEA) wurden in 15ml 2-Fluorpyridin auf Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Umsetzung wurde eingeeengt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und 4x mit H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Trocknen, Filtration und Einengen ergaben 4,49 g

40

eines hellbraunen Öls, das aus n-Pentan kristallisiert wurde.

4,02 g; ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 362,15.

45



- c) 3,9 g (10b) in 150 ml CH<sub>3</sub>OH wurden mit 0,2 g Pd (10 % auf Kohle) unter Standardbedingungen hydriert. Filtration der Reaktionsmischung über Celite und Einengen ergaben 2,3 g;

5 ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 192,15;

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,1 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,5 (m, 1H), 1,05 (m, 2H).

10

tert-Butyloxycarbonyl-4-[(2-pyridinylamino)methyl]-1-piperidin (11)

- tert-Butyloxycarbonyl-4-(aminomethyl)-1-piperidin (3 g; 14 mmol)  
15 und 10 ml 2-Fluorpyridin wurden für 4 h auf Rückfluß erhitzt. Einengen und Verrühren des Rohprodukts in n-Pentan ergaben 3 g eines weißen Feststoffes, Smp: 126-130°C;

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 292,15.

20

Das zur weiteren Umsetzung benötigte Amin wurde durch Abspaltung der Boc-Gruppe mit TFA (unter Standardbedingungen) erhalten; die isolierten TFA-Salze wurden dann direkt in den entsprechenden den Kupplungen eingesetzt.

25

N-[4-(Aminomethyl)benzyl]-2-pyridinamin (12)

- a) 20 g 2-Aminopyridin wurden in 100 ml CH<sub>3</sub>OH gelöst, mit isopropanolischer HCl auf pH 6 eingestellt und mit 36 g p-Cyanobenzaldehyd versetzt. 9,35 g Natriumcyanoborhydrid wurden  
30 portionsweise in 1 h zugegeben und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Suspension eingengt, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und mit KOH auf pH > 10 eingestellt. Die wäßrige Phase wurde mit NaCl gesättigt und 3x  
35 mit Diethylether extrahiert. Die Etherphase wurde nach Filtration eines Niederschlags noch 3x mit FeSO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Reinigung des Rückstands durch Chromatographie an Kieselgel (Heptan Ethylacetat 1:1) ergab 28,15 g 4-[(2-Pyridinyl-amino)methyl]benzonitril.
- 40 b) 10 g 4-[(2-Pyridinyl-amino)methyl]benzonitril wurden in 280 ml ammoniakalischem Methanol gelöst, mit 10 g Raney-Nickel versetzt und 24 h hydriert. Es wurde abfiltriert, eingengt und der Rückstand an Kieselgel (Ethylacetat/Ethanol  
45 1:3) chromatographiert.

5,18 g, ESI-MS:  $[M+H]^+ = 214$ .

tert-Butyl [4-(1H-benzimidazol-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl-  
5 carbamat (13)

Analog zur Herstellung von 8 wurden zu tert-Butyl-(4-cyano-  
1,3-thiazol-2-yl)methylcarbammat (2,5 g; 10,45 mmol) in 25 ml  $CH_3OH$   
1,89 g einer 30 %  $NaOCH_3$ -Lsg. gegeben und 2 h lang bei Raum-  
10 temperatur gerührt. Nach Zugabe von 1,9 g 1,2-Phenylendiamin-bis-  
hydrochlorid wurde über Nacht weitergerührt, dann die Reaktions-  
mischung auf 100 ml  $H_2O$  gegeben, filtriert und der so erhaltene  
Feststoff im Vakuum getrocknet.

15 3,0 g; ESI-MS:  $[M+H]^+ = 331,15$ ,

$^1H$ -NMR (400 MHz;  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 8,25 (s, 1H), 7,95 (m, 1H),  
7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 1,45  
(s, 9H).

20

Das zur weiteren Umsetzung benötigte Amin wurde durch Abspaltung  
der Boc-Gruppe mit TFA (unter Standardbedingungen) erhalten; die  
isolierten TFA-Salze wurden dann direkt in den entsprechenden  
Kupplungen eingesetzt.

25

Di(tert-Butyl) 4-(1H-benzimidazol-2-yl)benzylimidodicarbonat (14)

Di(tert-Butyl) 4-cyanobenzylimidodicarbonat (10 g; 30,1 mmol)  
wurde in 200 ml Pyridin gelöst, 45 ml Triethylamin zugesetzt, bei  
30  $0^\circ C$  1,5 h lang  $H_2S$  eingeleitet und über Nacht bei RT gehalten.  
Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedampft und mit Toluol  
zweimal koevaporiert. Verrühren des erhaltenen Rückstands in  
Diethylether ergab 8,5 g als weißer Feststoff.

35 Das Thioamid (6 g; 16,37 mmol) wurde in 40 ml  $CH_2Cl_2$  suspendiert,  
mit 22,3 g  $CH_3I$  versetzt und über Nacht bei RT gerührt. An-  
schließend wurde die Mischung eingedampft, in 20 ml  $CH_3OH$  auf-  
genommen, 1,2-Phenylendiamin (1,95 g; 18,01 mmol) zugesetzt und  
erneut über Nacht bei RT gerührt. Einengen der Mischung ergab  
40 6,9 g als gelben Feststoff.

ESI-MS  $[M+H]^+ = 242,25$ ;

## 88

Das zur weiteren Umsetzung benötigte Amin wurde durch Abspaltung der Boc-Gruppe mit TFA (unter Standardbedingungen) erhalten; die isolierten TFA-Salze wurden dann direkt in den entsprechenden Kupplungen eingesetzt.

5

## Beispiele I.B

Synthesebeispiele für Verbindungen der Formel I (B-G-L):

## 10 Beispiel I.B.1

[6-Oxo-5-(2-oxo-2-{[2-(2-pyridinylamino)ethyl]amino}ethyl)-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl]acetat (15)

- 15 a) 11-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo-  
[b,e]azepin-5-yl]acetat 3 (0,45 g; 1,33 mmol) wurde in 25 ml  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und bei 0°C 1,1 eq. N'-(Dimethylamino-propyl)-  
N-ethylcarbodiimid (0,28 g) und 1,03 eq. N-Methylmorpholin  
(0,15 ml) zugegeben. Nach ca. 40 min. wurde N-(2-Pyridinyl)-  
20 1,2-ethandiamin (0,18 g; 1,33 mmol) zugesetzt und bei RT  
gerührt. Nach beendeter Reaktion (ca. 2 h) wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
verdünnt, mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und  
eingeeengt. Der verbliebene Rückstand (0,49 g) wurde durch  
Chromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 3 bis 10 %) ge-  
reinigt.

25

0,36 g; ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 459.

- b) Methyl-[6-oxo-5-(2-oxo-2-{[2-(2-pyridinylamino)ethyl]-  
amino}ethyl)-6,11-dihydro-5H-di-benzo[b,e]azepin-11-yl]acetat  
30 (0,34 g; 0,74 mmol) wurde in 15 ml CH<sub>3</sub>OH und 2 ml H<sub>2</sub>O gelöst,  
insgesamt 2 eq. KOH (0,085 g) zugesetzt und auf Rückfluß  
erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung ein-  
gedampft, das erhaltene Rohprodukt durch MPLC gereinigt  
(Kieselgel: Fa. Bischoff Prontoprep 60-2540-C18E, 32 µm;  
35 Fließmittel: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + 0,1 % Essigsäure) und anschließend  
lyophilisiert.

0,11 g; ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 445,1;

- 40 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) Diastereomerengemisch: δ (ppm) 8,3  
(m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,65-7,1 (m, 9H), 6,65-6,30 (m, 3H),  
4,8-4,2 (m, 4H), 3,55-3,1 (m, 4H), 3,85 (1H).

45

## Beispiel I.B.2

(6-Oxo-5-{2-oxo-2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]ethyl}-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)acetat (16)

- 5 a) 11-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]-  
azepin-5-yl]acetat 3 (1,2 g; 3,54 mmol) wurde in 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
gelöst, bei 0°C 1,1 eq. N'-(Dimethylamino-propyl)-N-ethyl-  
carbodiimid) (0,8 g) und 1,0 eq. DIPEA (Ethyl-diisopropylamin)  
10 (0,45 g) und nach ca. 2 h (2-Pyridinyl)piperazine (0,57 g;  
3,54 mmol) zugegeben. Anschließend wurde bei RT gerührt.  
Nach beendeter Reaktion (ca. 2 h) wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt,  
mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingengt. Der  
verbliebene Rückstand (2,03 g) wurde durch Chromatographie an  
Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 2 bis 8 %) gereinigt.
- 15 0,57g; ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 485,25;
- b) Methyl-(6-oxo-5-{2-oxo-2-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-  
ethyl}-6,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e]azepin-11-yl)acetat  
20 (0,485 g; 1,18 mmol) wurde in 30 ml Dioxan/H<sub>2</sub>O 5:1 gelöst,  
1,5 eq. KOH (0,1 g) zugesetzt und auf Rückfluß erhitzt. Nach  
beendeter Reaktion wurde die Mischung eingedampft, das erhal-  
tene Rohprodukt durch MPLC gereinigt (Kieselgel: Fa. Biscoff  
Prontoprep 60-2540-C18E, 32 µm; Fließmittel: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + 0,1 %  
25 Essigsäure) und anschließend lyophilisiert.
- 0,21 g; ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 471,15;
- <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) Diastereomerengemisch: δ (ppm)  
30 12,2-11,8 (breit, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,7-7,05 (m, 9H), 6,85  
(m, 1H), 6,7 (m, 1H), 5,25-4,25 (4H), 3,75-3 (m, überlagert  
durch H<sub>2</sub>O), 2,85 (m, 1H).

## Beispiel I.B.3

- 35 {5-[2-({[6-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-pyridinyl]methyl}amino)-2-  
oxoethyl]-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)acetat  
(17)

- 11-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]-  
40 azepin-5-yl]acetat 3 (0,56 g; 1,66 mmol) wurde in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
gelöst und bei 0°C 1,2 eq. N'-(Dimethylamino-propyl)-N-ethylcarbo-  
diimid) (0,37 g) und 4,4 eq. DIPEA (0,95 g) zugegeben. Nach ca.  
50 Minuten wurde [6-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3-pyridinyl]methanamin  
x 2TFA (0,94 g; 1,66 mmol) - gelöst in 15 ml DMF - zugesetzt und  
45 bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion (ca. 2 h) wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
verdünnt, mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingengt.

## 90

Das erhaltene Rohprodukt (1,4 g) wurde ohne weitere Aufreinigung direkt umgesetzt.

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 546,25.

5

Methyl-({5-[2-({[6-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-pyridinyl]methyl}-amino)-2-oxoethyl]-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl}acetat (1,4 g) wurde in 30 ml Dioxan/H<sub>2</sub>O 5:1 gelöst, 2,15 eq. KOH (0,2 g) zugesetzt und auf Rückfluß erhitzt. Nach  
10 beendeter Reaktion (12 h) wurde die Mischung eingedampft, das erhaltene Rohprodukt durch MPLC gereinigt (Kieselgel: Fa. Bischoff Prontoprep 60-2540-C18E, 32 µm; Fließmittel: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + 0,1 % Essigsäure) und anschließend lyophilisiert.

15 0,45 g; ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 532,15

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) Diastereomerengemisch: δ (ppm) 12,9 (s, 1H), 8,95 (m, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,8-7,05 (m 12H), 4,85-4,25 (m, 4H), 3,75-3,0 (m, überlagert mit  
20 H<sub>2</sub>O), 2,90 (m, 1H).

analog wurden hergestellt:

Beispiel I.B.4

25 {10-Oxo-11-[2-oxo-2-({4-[(2-pyridinylamino)methyl]benzyl}amino)-ethyl]-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl}acetat (18)

Kupplung mit N-[4-(Aminomethyl)benzyl]-2-pyridinamin (12) und anschließende Verseifung des Methylesters ergaben 0,3 g;

30

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 521,25;

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) Diastereomerengemisch: δ (ppm) 8,70 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,70-6,95 (m, 15H), 6,45 (m, 2H), 4,85-4,2 (m 8H), 2,8 (m 1H).

35

Beispiel I.B.5

[5-(2-{{2-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)ethyl}amino}-2-oxoethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl}acetat (19)

40 Kupplung mit N<sup>1</sup>-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1,2-ethandiamin und anschließende Verseifung des Methylesters ergaben 0,42 g;

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 436,1;

45

## Beispiel I.B.6

2-{5-[(11-(Carboxymethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]-azepin-5-yl)acetyl]amino)methyl}-2-pyridinyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-ium acetat (20)

5

Kupplung mit 2-[5-(Aminomethyl)-2-pyridinyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol und anschließende Verseifung des Methylesters ergaben 0,3 g als Acetat;

10 ESI-MS  $[M+H^+]$  = 502,15;

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz; DMSO- $d_6$ ) Diastereomerengemisch:  $\delta$  (ppm) 9,15-8,80 (m, 2H), 8,65 (m, 1H), 8,1-7,05 (m 10H), 4,8-3,75 (m überlagert mit  $\text{H}_2\text{O}$ ), 3,4 (m 2H), 2,80 (m, 2H), 1,85 (s, 3H).

15

## Beispiel I.B.7

{6-Oxo-5-[2-oxo-2-([1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl)methyl]amino)-ethyl]-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl}acetat (21)

20

Kupplung mit [1-(2-Pyridinyl)-4-piperidinyl]methanamin und anschließende Verseifung des Methylesters ergaben 0,4 g;

ESI-MS  $[M+H^+]$  = 499,25;

25

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz; DMSO- $d_6$ ) Diastereomerengemisch:  $\delta$  (ppm) 12,15 (breit), 8,2 (m 1H), 8,15 (m 1H), 7,75-7,05 (m, 9H), 6,85 (m 1H), 6,6 (m, 1H), 4,8-4,2 (m 4-5H), 3,65-2,7 (m überlagert mit  $\text{H}_2\text{O}$ ), 1,70 (m 3H), 1,2 (m, 2H).

30

## Beispiel I.B.8

2-[(11-(Carboxymethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]-azepin-5-yl)acetyl]amino)methyl]-1H-benzimidazol-1-ium acetat (22)

35

Kupplung mit 1H-Benzimidazol-2-ylmethanamin und anschließende Verseifung des Methyl-esters ergaben 0,48 g als Acetat;

ESI-MS  $[M+H^+]$  = 455,15;

40

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz; DMSO- $d_6$ ) Diastereomerengemisch:  $\delta$  (ppm) 12,1 breit, 8,95 (m 1H), 7,75-7,05 (m 12H), 4,85-4,30 (m, 6H), 2,85 (m 1H), 1,95 (s, 3H).

45

## Beispiel I.B.9

2-[(11-(Carboxymethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]-azepin-5-yl)acetyl]amino)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-iumacetat (23)

5

Kupplung mit 2-(Aminomethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3- und anschließende Verseifung des Methylesters ergaben 0,24 g als Acetat;

10 ESI-MS  $[M+H^+] = 456,15$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz; DMSO- $d_6$ ) Diastereomerengemisch:  $\delta$  (ppm) 9,8/9,25 (breit), 8,25 (m 1H), 7,95 (m 1H), 7,65-6,8 (m 8-9H), 4,75-4,40 (m 4H), 4,0-2,9 (m überlagert mit  $\text{H}_2\text{O}$ ), 1,80 (s, 3H).

15

## Beispiel I.B.10

[6-Oxo-5-(3-oxo-3-{2-(2-pyridinylamino)ethyl}amino)propyl]-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl]acetat (24)

20 Kupplung von 3-[11-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-yl]propanoat (6), anschließend Spaltung des tert. Butylesters mit TFA und Aufreinigung durch MPLC ergaben 40 mg;

25 ESI-MS  $[M+H^+] = 459,15$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz; DMSO- $d_6$ ) Diastereomerengemisch:  $\delta$  (ppm) 8,15 (m 1H), 7,95 (m 1H), 7,70-7,15 (m, 11H), 6,65 (breit, 1H), 6,45 (m 2H), 4,70 (m 1H), 4,40 (m 2H), 4,25-2,6 (m, überlagert mit  $\text{H}_2\text{O}$ ).

30

## Beispiel I.B.11

(6-Oxo-5-{3-oxo-3-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]propyl}-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)acetat (25)

35

Analog zu Beispiel 10 wurden 85mg erhalten;

ESI-MS  $[M+H^+] = 485,25$ ;

40  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz; DMSO- $d_6$ ) Diastereomerengemisch:  $\delta$  (ppm) 8,15 (m, 1H), 7,5-7,05 (m 9H), 6,85 (m 1H), 6,70 (m 1H), 4,85-3,85 (m, 4H), 3,65-3,15 (m, überlagert mit  $\text{H}_2\text{O}$ ), 3,05-2,7 (m 3H).

45

## 93

## Beispiel I.B.12

{5-[3-({[4-(1H-Benzimidazol-2-yl)-2-thienyl]methyl}amino)-3-oxopropyl]-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl}-acetic acid (26)

5

Analog zu Beispiel 10 wurden 20mg erhalten;

ESI-MS  $[M+H^+]$  = 551,15;

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz; DMSO- $d_6$ ) Diastereomerengemisch:  $\delta$  (ppm) 12,2 (breit), 8,70 (m 1H), 8,10 (m, 1H), 7,80-6,95 (m, 13H), 4,70 (m 1H), 4,60-3,90 (m, 5H), 3,55-2,85 (m überlagert mit  $\text{H}_2\text{O}$ ).

## Beispiel I.B.13

- 15 {6-Oxo-5-[2-oxo-2-({[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]methyl}-amino)ethyl]-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl}acetat (27)

Kupplung mit [1-(3-Pyridinyl)-4-piperidinyl]methanamin (10) und anschließende Verseifung des Methylesters ergaben 0,4 g;

20

ESI-MS  $[M+H^+]$  = 499,25;

- $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz; DMSO- $d_6$ ) Diastereomerengemisch:  $\delta$  (ppm) 12,3 (s, breit), 8,20 (m 1H), 8,10 (m, 1H), 7,70-7,05 (m, 9H), 7,80 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,25 (m 2H), 3,70-2,60 (m, überlagert mit  $\text{H}_2\text{O}$ ), 1,70 (m, 2H), 1,10 (m 2H).

25

## Beispiel I.B.14

- 2-{[(1-({[11-(Carboxymethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-5-yl]acetyl}-4-piperidinyl)methyl]amino}pyridinium acetat (28)

30

Kupplung mit N-(4-Piperidinylmethyl)-2-pyridinamin 11 und anschließende Verseifung des Methylesters ergaben 65 mg;

35

ESI-MS  $[M+H^+]$  = 499.25;

- $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz; DMSO- $d_6$ ) Diastereomerengemisch:  $\delta$  (ppm) 8,05 (m, 1H), 7,80-7,15 (m, 9H), 6,70 (m, 1H), 6,55 (m, 2H), 5,35-4,80 (m 3H), 4,70-4,0 (m, 3H), 3,75-2,80 (m, überlagert mit  $\text{H}_2\text{O}$ ), 2,05 (s, 3H), 2,80 (m, 3H), 1,25 (m 2H).

40



## Beispiel I.B.15

[5-(2-{4-[(Benzylamino)carbonyl]-1-piperazinyl}-2-oxoethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl]acetat (29)

- 5 a) 11-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]-  
azepin-5-yl]acetat 3 (2,5 g; 7,37 mmol) wurde in 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
gelöst und - wie vorstehend beschrieben - durch Zugabe von  
1,2 eq. N'-(Dimethylamino-propyl)-N-ethylcarbodiimid  
(1,15 g) und 1,2 eq. DIPEA (1,15 g) "voraktiviert". Nach 1 h  
10 wurde Boc-Piperazin (1,37 g) zugesetzt und 1 h bei 0°C und  
dann bei RT nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
verdünnt, mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und  
eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (3,2 g) wurde durch  
15 Chromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 1 bis 3 % + 0,1 %  
Essigsäure) gereinigt.

1,7 g; ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 508,2;

- b) (5-{2-[4-(tert-Butoxycarbonyl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl}-6-  
20 oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)acetat (1,7 g)  
wurden in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und bei 0°C mit 10 ml TFA  
versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde eingeeengt und 2x mit  
Toluol coevaporiert (1,75 g; ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 408,15).  
25 Das TFA-Salz wurde dann in 30 ml Toluol/Dioxan 1:1 gelöst,  
mit 2 eq. DIPEA (0,4 g) und 1 eq. Benzylisocyanat (0,2 g)  
versetzt und auf Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Umsetzung  
wurde die Mischung eingeeengt, in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit 1n  
HCl-Lsg. und dann ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und  
eingedampft (0,81 g; ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 541,25). Zur Verseifung  
30 wurde in 25 ml Dioxan/H<sub>2</sub>O 2,1 g gelöst, 1,5 eq. KOH (0,13 g)  
zugegeben und auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die  
Mischung aufkonzentriert, mit 2n HCl angesäuert und 2x mit  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden  
dann mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet, erneut einge-  
35 engt und der erhaltene Rückstand mit Methyl-tert.butylether  
verrührt.

0,36 g; ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 527,15;

- 40 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) Diastereomerengemisch: δ (ppm)  
7,7-7,1 (m, 14H), 5,25-4,1 (4H), 3,7-3,1 (m, überlagert  
mit H<sub>2</sub>O), 2,95 (m, 1H).

## Beispiel I.B.16

{5-[2-({[5-(1H-Benzimidazol-2-yl)-2-thienyl]methyl}amino)-2-oxoethyl]-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl}acetat (30)

- 5 a) 11-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e]azepin-5-yl}acetat 3 (4 g; 11,8 mmol) wurde in 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und - wie vorstehend beschrieben - durch Zugabe von 1,15 eq. N'-(Dimethylamino-propyl)-N-ethylcarbodiimid (2,6 g) und 1,6 eq. DIPEA (2,5 g) "voraktiviert". Nach 1 h wurde 5-(Aminomethyl)-3-thiophencarbonitril (1,92 g) - gelöst in 35 ml DMF - und erneut 1 ml DIPEA zugesetzt, und 1 h bei 0°C und dann bei RT nachgerührt. Die übliche Aufarbeitung ergab 6,6 g gelbes Öl, das durch Chromatographie an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  1 bis 3 %) gereinigt wurde.

15 4,1 g; ESI-MS  $[M+H]^+$  = 460,15;

- b) Methyl-[10-(2-({[5-cyano-2-thienyl]methyl}amino)-2-oxoethyl)-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl]-acetat (0,85 g; 1,85 mmol) wurde in 15 ml Pyridin gelöst, bei 0°C 1,76 g Triethylamin zugesetzt und 90 Minuten lang  $\text{H}_2\text{S}$  eingeleitet. Nach 1 h bei RT wurde die Reaktionsmischung eingengt, 2x mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt und erneut eingedampft (0,9 g gelber Schaum).
- 25 Das Thioamid wurde anschließend in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, 5 eq.  $\text{CH}_3\text{I}$  (1,3 g) zugesetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Mischung wurde eingedampft, der Rückstand in 25 ml  $\text{CH}_3\text{OH}$  aufgenommen, mit 1,2-Phenylendiamin (0,197 g) versetzt und 3 h bei RT gerührt. Einengen der Mischung ergab 1,35 g Rohprodukt, das durch Chromatographie an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ ) gereinigt wurde 0,46 g;

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 551,15.

- 35 Die Verseifung des Methylester erfolgte analog den schon beschriebenen Beispielen in 20 ml Dioxan/ $\text{H}_2\text{O}$  3:1 mit 80 mg KOH bei RT. Aufarbeitung und Reinigung des Rohprodukts durch MPLC (Kieselgel: Fa. Bischoff Prontoprep 60-2540-C18E, 32  $\mu\text{m}$ ; Fließmittel:  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  + 0,1 % Essigsäure) ergaben 0,22 g des
- 40 gewünschten Produktes.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 537,15;

- $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz; DMSO- $d_6$ ) Diastereomerengemisch:  $\delta$  (ppm) 8,85 (m, 1H), 7,75-7,2 (m, 14H), 4,85-4,3 (m, 6H), 3,5-3,1 (m, überlagert mit  $\text{H}_2\text{O}$ ), 2,95 (m, 1H).

## Beispiel I.B.17

(5-{2-[(4-[Amino(imino)methyl]-2-thienyl)methyl]amino}-2-oxoethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)acetat (31)

- 5 Methyl-[5-(2-[(4-cyano-2-thienyl)methyl]amino)-2-oxoethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-di-benzo-[b,e]azepin-11-yl]acetat und das entsprechende Thioamid wurden analog zu Beispiel 16 dargestellt.
- Methyl-{5-[2-[(4-(aminocarbothioyl)-2-thienyl)methyl]amino)-2-oxoethyl]-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl}acetat
- 10 (2,3 g; 4,66 mmol) in 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde mit 5 eq. CH<sub>3</sub>I (3,3 g) über Nacht bei RT gerührt. Die Mischung wurde eingedampft, der Rückstand in 20 ml CH<sub>3</sub>OH aufgenommen, mit 0,27 g Ammoniumacetat versetzt und erneut über Nacht gerührt. Einengen der Mischung ergab 1,44 g des Rohprodukts (ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 477,15).
- 15 Der Methylester wurde in 10 ml Dioxan aufgenommen und nach Zugabe von 15 ml 2n HCl 6 h auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Mischung eingedampft und der erhaltene Rückstand durch MPLC (Kieselgel: Fa. Bischoff Prontoprep 60-2540-C18E, 32 µm; Fließmittel: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + 0,1 % Essigsäure) gereinigt.
- 20 0,12 g; ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 463,05;
- <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) Diastereomerengemisch: δ (ppm) 10,5-9,1 (breit), 9,05/8,8 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,7-7,0 (m, 10H),
- 25 4,95-4,15 (m, 6H), 3,6-2,90 (m, überlagert mit H<sub>2</sub>O), 2,70 (m, 1H).

## Beispiel I.B.18

{5-[2-[(4-(1H-Benzimidazol-2-yl)-2-thienyl)methyl]amino)-2-oxoethyl]-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl}acetat (32)

- 30 Methyl-[5-(2-[(4-cyano-2-thienyl)methyl]amino)-2-oxoethyl)-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo-[b,e]azepin-11-yl]acetat (0,5 g; 1,09 mmol) in 30 ml CH<sub>3</sub>OH wurde mit 0,2 ml Natriummethylat-Lsg. (30% in CH<sub>3</sub>OH) 7h auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wurden 0,2 g
- 35 1,2-Phenylendi-aminbishydrochlorid zugesetzt und erneut für ca. 8 h refluxiert. Nach beendeter Umsetzung wurde die Mischung eingengt und der verbliebene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 1 bis 3 %) gereinigt.

40 0,13 g; ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 551,15;

Verseifung in 15 ml Dioxan/H<sub>2</sub>O 3:1 mit 1,5 eq. KOH (0,02 g) und Reinigung des Rohprodukts durch MPLC (Kieselgel: Fa. Bischoff Prontoprep 60-2540-C18E, 32 µm; Fließmittel: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + 0,1 %

45 Essigsäure).

- 3x Waschen wie oben
  - Streptavidin-Peroxidase Komplex (B.M. 1089153) 1:10000 in 0,1 % BSA/PBS; 0,1 ml/well; 30 min/RT
- 5
- 3x Waschen wie oben
  - 0,1 ml/well Peroxidasesubstrat
- 10 - Reaktion stoppen mit 0,1 ml/well 2 M  $H_2SO_4$
- Messung der Absorption bei 450 nm

Peroxidasesubstrat: 0,1 ml TMB-Lösung (42 mM TMB in DMSO) und  
15 10 ml Substratpuffer (0,1 M Na-acetat pH 4,9) mischen, dann  
Zusatz von 14,7  $\mu$ l 3 %  $H_2O_2$

In dem Assay werden verschiedene Verdünnungen der Testsubstanzen eingesetzt und die  $IC_{50}$ -Werte bestimmt (Konzentration des  
20 Antagonisten, bei der 50 % des Liganden verdrängt werden).  
Durch Vergleich der  $IC_{50}$ -Werte im Integrin  $\alpha_{IIb}\beta_3$ - und Integrin  
 $\alpha_v\beta_3$ -Assay kann die Selektivität der Substanzen bestimmt werden.

Beispiel 3

### 25 CAM-Assay

Der CAM (Chorioallantoicinmembran) Assay dient als allgemein anerkanntes Modell zur Beurteilung der in vivo Aktivität von Integrin  
 $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten. Er beruht auf der Inhibition von Angiogenese  
30 und Neovaskularisation von Tumorgewebe (Am. J. Pathol. 1975, 79, 597-618; Cancer Res. 1980, 40, 2300-2309; Nature 1987, 329, 630).  
Die Durchführung erfolgt analog zum Stand der Technik. Das Wachstum der Hühnerembryo-Blutgefäße und des transplantierten Tumorgewebes ist gut zu verfolgen und zu bewerten.

35

Beispiel 4

### Kaninchenaugen-Assay

In diesem in vivo Modell kann analog zu Beispiel 3 die Inhibition  
40 der Angiogenese und Neovaskularisation in Gegenwart von Integrin  
 $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten verfolgt und bewertet werden. Das Modell ist allgemein anerkannt und beruht auf dem Wachstum der Kaninchenblutgefäße ausgehend vom Rand in die Cornea des Auges (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994, 91, 4082-4085; Science 1976, 193,  
45 70-72). Die Durchführung erfolgt analog zum Stand der Technik.

# Neue Antagonisten von Integrinrezeptoren

## Zusammenfassung

5

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen, die an Integrin-  
rezeptoren binden, deren Herstellung und deren Verwendung  
als Arzneimittel.

10

15

20

25

30

35

40

45



100

100

100

